

Bisherige klinische Erfahrungen
mit der Lokalanwendung
cytostatischer Substanzen

von

GERNOT HÖFER

München 1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

KLINIK DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr.Dr.h.c. A. Marchionini

Bisherige klinische Erfahrungen mit der Lokalanwendung
cytostatischer Substanzen

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Höheren Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gernot Höfer

aus

Ansbach

München 1964



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. C.G. Schirren

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. A. Marchionini

Dekan: Prof. Dr. O. Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 10. 1964

IN MEMORIAM
HEINRICH HÖFER

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	4
B. Untergliederung cytostatischer Substanzen, unter besonderer Berücksichtigung der lokal angewandten Stoffe	8
I. Spindelgifte	9
1. Colchicin	9
2. Podophyllin	11
II. Ruhekerngifte	13
1. N-Lostverbindungen	13
2. Aethylenimine	14
III. Antimetabolite	17
C. Zu Fragen des Wirkungsprinzipes	18
D. Klinische Erfahrungen mit der Lokalanwendung von Zytostatika	25
I. Spindelgifte	25
1. Colchicin	25
2. Podophyllin	34
II. Ruhekerngifte	38
1. Lostverbindungen	38
a) Schwefellost	38
b) Stickstofflost	39
c) Zyklischer N-Lost-Phosphamidester (Endoxan)	40
2. Aethylenimine	41
a) Ophthalmologie	42
b) Dermatologie	47
c) Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	50
d) Gesichts-, Mund- und Kieferbereich	52
e) Gynäkologie	53
f) Urologie	60
g) Chirurgie	63
h) Neurologie	64
III. Antimetabolite	65
E. Diskussion	67
F. Zusammenfassung	77
G. Literaturverzeichnis	78

A. Einleitung

Die moderne medizinische Forschung sucht mit großer Anstrengung nach Wegen, das Wachstum von Tumorzellen mit chemischen Mitteln zu beeinflussen, ohne gleichzeitig die normalen Körperzellen zu schädigen. Die Erfolge der Chemotherapie bei der Bekämpfung körperfremder Organismen mögen dazu beigetragen haben, das gleiche Prinzip im Kampf mit autonom wachsenden Körperzellen anzuwenden. In Anlehnung an den Begriff der Bakteriostatika in der Therapie der Infektionskrankheiten nannte HEILMEYER Substanzen, die zur Hemmung des Zellwachstums führen, Zytostatika.

Das mangelnde Selektionsvermögen dieser Stoffe zwischen normaler und pathologischer Zelle stellt das Kernproblem der Chemotherapie des Kreboses dar.

Um die nötige Konzentration am Wirkort zu erzielen, werden die Zytostatika vielfach lokal appliziert.

Die Aufgabe dieser Arbeit besteht darin, einen Überblick über Möglichkeiten und Grenzen der lokalen Anwendung von Zytostatika zu geben.

Die Schwierigkeiten der Krebsbekämpfung auf der Grundlage der Chemotherapie werden besonders durch den Vergleich der Krebszelle mit dem Erreger einer Infektionskrankheit deutlich (MEYER-ROHN).

Bei den Infektionskrankheiten ist der eingedrungene Mikroorganismus vollkommen wirtsfremd. Er wächst und vermehrt

sich nach eigenen Gesetzen und ist durch den Verteidigungsmechanismus des Organismus verwundbar.

Die Sulfonamide greifen in den Stoffwechsel der Krankheitserreger durch Verdrängung der Paraaminobenzoessäure, eines unentbehrlichen Wachstoffs der Bakterien, ein und hemmen dadurch deren Wachstum. Das wesentlich Neue an dieser Stoffgruppe liegt nach DOMAGK darin, daß die phagozytäre Tätigkeit der Leuko- und Histiozyten dabei nicht gehemmt wird, selbst nicht in viel höherer Konzentration als sie zur Schädigung der Bakterien notwendig ist.

Die Krebszelle dagegen ist nicht körperfremd. Sie gehorcht wohl eigenen Wachstums- und Vermehrungsgesetzen, die von denen der normalen Körperzelle aber wenig verschieden sind. Sie ist von der körpereigenen Abwehr nicht verwundbar.

Die heute zur Chemotherapie des Krebses vorhandenen Substanzen treffen daher nicht selektiv die Krebszellen, sondern bremsen das Wachstum aller rasch proliferierenden Zellen.

Gewebe mit hoher Teilungsquote wie das hämatopoetische System, das RES und die Keimdrüsen werden primär geschädigt.

Die Leukozytendepression ist geradezu ein Maßstab der Wirksamkeit zytostatischer Substanzen. Der therapeutische Effekt der cytostatica beruht auf einer "relativen Selektivität" (GROSS), d. h. einer höheren Empfindlichkeit der Tumoren durch die Natur ihrer Muttergewebe oder durch ihre stärkere Proliferation.

Pharmakologisch betrachtet ist die therapeutische Breite, d. h. die Relation von Dosis curativa zu Dosis maxima tolerata bei den bekannten Zytostatika noch sehr gering. Die

wirksame Dosis liegt sehr nahe der toxischen oder ist auch mit der toxischen gleichzusetzen.

Der hohen Toxizität und der unvermeidlichen Nebenwirkungen wegen ist ein Therapieversuch mit Zytostatika im allgemeinen nur bei Inoperabilität und Strahlenresistenz indiziert. Dieser neuesten Methode der Krebsbekämpfung wird damit eine sehr schwere Aufgabe zugewiesen.

Die hohe Toxizität der zytostatischen Stoffe erfordert insbesondere bei allgemeiner Anwendung eine vorsichtige Dosierung. Zu große Nekrosen können allein durch die plötzliche Ausschwemmung von Toxinen zum letalen Ausgang führen. Das Mittel muß jedoch so hoch dosiert werden, daß dem Tumorstadium das Gleichgewicht gehalten und eine Metastasierung möglichst vermieden wird.

Durch die lokale Applikation sucht man diesen Schwierigkeiten in der Chemotherapie des Krebses aus dem Wege zu gehen.

Bei den Tumoren des hämatopoetischen Systems gelangen die Hemmstoffe durch die intravenöse Zufuhr direkt an den Ort des malignen Wachstums. Die Hämoblastosen stellen daher die überzeugendste Indikation für die zytostatische Therapie dar. Hier konnten bereits Erfolge erzielt werden, die der Strahlentherapie in vielen Fällen nahekomen, in manchen Fällen sie sogar übertreffen (HEILMEYER).

Für eine cytostatische Allgemeinbehandlung sind solide Geschwülste oft ungeeignet, weil ihre Proliferationsintensität und damit ihre Empfindlichkeit geringer ist als diejenige der Mausergewebe des Organismus. Um bei solitären Karzinomen, die den Hauptteil der menschlichen Tumoren ausmachen, am Ort des Krebswachstums eine wirksame Konzentration zu erzielen, bietet sich die Möglichkeit der intratumoralen Injektion.

Mit dieser Art des Vorgehens verbinden sich klare Vorteile, vorausgesetzt, daß der Tumor der Injektionsnadel gut zugänglich ist. Die exakte Applikation am Wirkort verbürgt die gewünschte Konzentration und setzt die Gefahr von Allgemeinreaktionen weitgehend herab. Diese Methode findet seit einigen Jahren in allen klinischen Disziplinen bei therapieresistenten Fällen zunehmend Eingang.

B. Untergliederung zytostatischer Substanzen, unter besonderer Berücksichtigung der lokal angewandten Stoffe

Früher wurde ein Cytostaticum als eine Substanz definiert, welche die Zellteilung und damit die Vermehrung von Tumorzellen verhindert, während wir heute unter Cytostatica alle Verbindungen verstehen, die in irgendeiner Weise das Wachstum von Tumoren beeinträchtigen, wobei es gleichgültig ist ob jene direkt in den Teilungsmechanismus oder in den Stoffwechsel eingreifen.

Aus dieser erweiterten Definition ergeben sich somit als Hauptgruppen antineoplastisch wirkender Substanzen die Teilungsgifte oder Mitosegifte und die Stoffwechselgifte oder Antimetabolite.

Bei den Teilungsgiften lassen sich je nach dem Zeitpunkt des Eingriffs in die Phasen der Zellentwicklung 2 Typen unterscheiden.

Eine gewisse Anzahl von Substanzen greift in den Kernteilungsvorgang direkt durch Beeinflussung der Spindelfasern ein, wodurch das Auseinanderweichen der Chromosomenhälften in die Tochterzellen unterbleibt. Wir sprechen daher von Spindelgiften. Die bekanntesten Vertreter dieser Gruppe sind Colchicin und Podophyllin.

Im Gegensatz dazu beeinflussen die Ruhekerngifte die Zelle in den Teilungspausen. Sie besitzen für die Chemotherapie des Krebses eine wesentlich größere Bedeutung. Die Stickstoff-Lostverbindungen und die Äthyleniminderivate sind die wichtigsten Klassen unter den Ruhekerngiften.

I. Spindelgifte

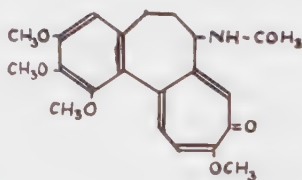
1. Colchicin

Colchicin, das Gift der Herbstzeitlosen (*Colchicum autumnale*), wurde früher gegen Gicht verwandt. Innerlich verabreicht verursacht es infolge Kapillarwandschädigung blutige Diarrhoen und trägt insofern vielleicht zur vermehrten Harnsäureausscheidung durch den Stuhl bei.

Die Beobachtung von AMOROSO, daß Tumoren von Gichtkranken durch die gleichzeitige Colchicin- und Strahlenbehandlung rascher zurückgingen, führte zur Untersuchung der tumorhemmenden Eigenschaften des Colchicins. AMOROSO gab tumortragenden Mäusen subkutane Injektionen in geringen Mengen und sah gegenüber den Kontrolltieren Abnahme der Tumoren bis zu völligem Verschwinden.

Die zytostatische Wirkung von Colchicin wurde schon um die Jahrhundertwende erkannt. PERNICE nennt Colchicin 1899 ein Mitosegift. DIXON erwähnt in seinem "Manual of Pharmacology" (1905) die Wirkung des Colchicins auf die Zellteilung. DUSTIN hat die mitosehemmende Wirkung in zahlreichen Experimenten untersucht. Als Test der karyostatischen Eigenschaften ließ der belgische Pathologe pflanzliche Alkaloide auf bestimmte Erfolgsorgane einwirken, die durch Hormone zum Wachstum angeregt waren und studierte die Blockierung der Plasmateilung bei gleichzeitiger Verdoppelung des Chromosomenbestandes (Polyploidie). LITS sowie LUDFORD beschrieben eingehend die typische Arretierung der Zellteilung in der Metaphase. Grundlegende Erkenntnisse verdanken wir den umfassenden Arbeiten von LETTRÉ. CRAMER und BRODERSEN haben die kon-

zentrationsabhängige Wirkung in der Gewebekultur und im Tierversuch ausgetestet. Wie sie beobachten konnten, ruht die Mitose bei schwächster wirksamer Dosis längere Zeit (max. 9-12 Stunden) im Zustand der Metaphase und läuft nach Überwindung des Schockes in üblicher Art weiter. Bei stärkerer Einwirkung entwickeln sich die Chromosomen zwar noch anscheinend normal aus dem Kern, sie weichen jedoch nach Bildung der Äquatorialplatte nicht mehr auseinander, sondern verklumpen. Die Ausbildung des Spindelapparates unterbleibt. Schließlich geht die Zelle zugrunde. Pathologische Plasmabewegungen, atypische Zellteilungen mit mehrkernigen Zellen, fehlendem Nukleolus, ausbleibender Durchschnürung des Plasmas oder Abtrennung kernolser Plasmateile gehen voraus. Bei stärkster Konzentration schließlich treten die Zellen gar nicht in die Teilung, sondern unterliegen der Giftwirkung schon vorher in einfacher Zytolyse oder Pyknose. Colchicin hat nach WINDAUS folgende Strukturformel:

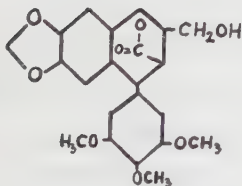


Seit 1950 besteht im Colcemid ein aktiveres und weniger toxisches Medikament. Es wurde von SANTAVY und REICHSTEIN aus verschiedenen Nebenalkaloiden der Herbstzeitlosen isoliert. Es handelt sich um ein am Stickstoff methyliertes Desacetylcolchicin.

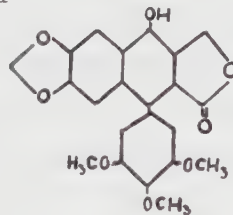
2. Podophyllin

Zu den pflanzlichen Mitosegiften gehört auch das Podophyllin, ein amorphes, hellbraunes bis grüngelbes Harzstoffgemisch, das aus dem Wurzelstock und den Wurzeln des schildförmigen Fußblattes (*Podophyllum peltatum*), einer in Nordamerika und Ostasien beheimateten Staudenpflanze, gewonnen wird. Das Harz enthält 2 biologisch wirksame Substanzen, nämlich Podophyllotoxin mit einem vorwiegend cytostatischen Effekt, das schon 1880 von Poderysotzki isoliert und 1891 von Kürten kristallisiert wurde und zu andern einen Stoff mit starker Reizwirkung auf Schleimhäute, der bei der 1936 durchgeführten biochemischen Untersuchung durch VIEHOVER und MACK nicht kristallisiert werden konnte. Wegen dieser schleimhaut-reizenden Eigenschaften fand Podophyllin als starkes Laxativum Verwendung. Seine Wirksamkeit als Cholagogum ist umstritten.

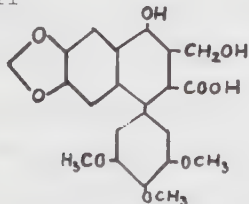
I



II



III



Bei der Konstitutionsanalyse im Jahre 1932 durch Spath, Borsche und Nieman fand sich, daß Podophyllotoxin (I) in schwachen anorganischen und organischen Basen rasch über eine

gemeinsame Zwischenform in das isomere, aber unwirksame Picropodophyllin (II) übergeht. Stärkere Basen wandeln diese beiden Isomere in die Podophyllinsäure (III) um (Alkalische Hydrolyse).

Das Harz enthält neben den genannten Stoffen noch Podophylloresin, Quercetin und α - und β -Peltatin. Handelsübliches Podophyllin enthält 28,2 % bis 50 % Podophyllotoxin. Wie aus den Untersuchungen von KING und SULLIVAN (1947) hervorgeht, finden sich als cytostatischer Effekt von Podophyllin in den oberen Lagen der Stachelzellschicht helle, abgerundete und plumpe Zellen, die durch Vermehrung der Keratohyalinkörner, Betonung der Begrenzungslinie, fehlende Interzellularbrücken, Pyknose und perinukleäre Blasenbildung gekennzeichnet sind. Im Cytoplasma treten netzartige Bilder auf. Diese Zellen wurden von KING und SULLIVAN als "Podophyllinzellen" bezeichnet, sind aber nicht als spezifisch zu betrachten, weil unter Colchicineinwirkung analoge Zellformen entstehen. Diese von LUDFORD und LITS 1936 beschriebenen histologischen Figuren traten bei Colchicin sogar weit zahlreicher auf. In den tieferen Lagen in und über der Basalschicht wurden vereinzelt blasse, basophile Zellen mit zerstreutem Kernmaterial und eosinophile Zellen mit pyknotischen Kernen, sowie sämtliche Übergangsformen zwischen diesen Extremen in allen Stadien der gestörten Mitose gefunden. Im Corium pflegen unter Podophyllin geringes Oedem und perivaskuläre Rundzelleninfiltrate aufzutreten.

II. Ruhekerngifte

Diese größte Gruppe der heute gebräuchlichen Zytostatika zerfällt in zwei Verbindungsklassen, die Stickstoff-Lostverbindungen und die Aethylenimine. Diese werden unter dem Sammelbegriff "Alkylantien" oder "Alkylating Agents" zusammengefaßt und stellen außerordentlich reaktionsfähige Substanzen dar.

1. N-Lostverbindungen

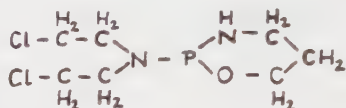
Die N-Lostverbindungen (β -Chloraethylamine) gehen direkt auf das bekannte Senfgas oder Schwefel-Lost (nach den Herstellern Lommel und Steinkopf) zurück, das als Kampfgas im I. Weltkrieg benützt wurde. Durch Ersatz des Schwefels durch den Stickstoff entstand das etwas weniger aggressive N-Lost.

Aus der Gruppe der Stickstofflostderivate erlangte vor allem in der Inneren Medizin mehrere Präparate eine größere Bedeutung, die sich an der Vielzahl der Varianten er-messen läßt. Da diese Stoffe für die Lokalanwendung kaum verwendbar sind, sollen nur die bekannteren wie Mitomen (=Nitromin), Sarcolysin, Dichloren (=Cibalost), Sinalost, Myleran, Leukeran genannt werden.

Eine besondere Stellung nimmt der zyklische N-Lost-Phosphamidester (Präparate: Endoxan und "Asta" B 518) ein, der sich von den einfach gebauten Chloraethylaminen ableitet und ein typischer Vertreter des Prinzips Transportform-Wirkform ist.

Zur Dämpfung der allzu großen Reaktionsfreudigkeit der Lostverbindungen und zur Steigerung der Selektivität bzw.

zur Verminderung der Toxizität wurde die wirksame Gruppe (Wirkform) an ein Trägermolekül gekoppelt (Transportform). Aus der leicht resorbierbaren und eliminierbaren Transportform soll die eigentlich aktive Form erst am Wirkort freigesetzt werden (DRUCKREY).



Zyklischer Propanolamidester der
Bis-(2-chloräthyl)-amidphosphorsäure

Die enzymatische Freisetzung der Wirkform im Organismus erfolgt an den beiden Phosphamidbindungen und der einen Esterbindung und verläuft außerordentlich langsam ab. Die deutlich selektive Wirkung dieser cancerotoxischen Substanz hat sich beim Menschen vor allem an den Geschwülsten des lymphatischen Gewebes erwiesen. Endoxan zeichnet sich durch gute Verträglichkeit aus (DRUCKREY).

2. Aethylenimine

Die Aethylenimine lassen sich in folgende Gruppen gliedern:

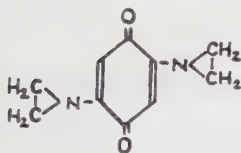
- a) Phosphoramide (TEPA, Thio-TEPA)
- b) Triazine (TEM)
- c) Chinone (E 39, E 39 sol., Trenimon)

In der lokalen Chemotherapie des Krebses finden die von DOMAGK und seinen Mitarbeitern untersuchten Aethyleniminochinone zunehmend Verwendung.

Nach den tierexperimentellen Untersuchungen DOMAGKs sind die von GAUSS und PETERSEN hergestellten Äthyleniminochinone die wirksamste Gruppe unter den Äthylenimininen.

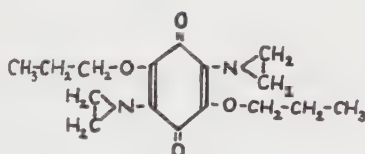
Der zuerst geprüften Verbindung (I), welche auf Konjunktiva und Nasenschleimhaut stark reizend wirkte, folgte das besser verträgliche "Bayer E 39" (II). Dieser kaum wasserlösliche Stoff ergibt in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln wie Alkohol, Benzol und Chloroform eine klare Lösung von tiefbraunroter Farbe, die innerhalb 3 bis 5 Minuten verwendet werden muß.

I



2,5-Bis-äthylenimino-
benzochinon-(1,4)

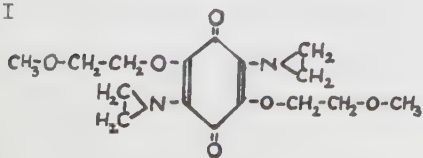
II



2,5-Bis-äthylenimino-3,6-bis-
propoxy-benzochinon-(1,4)

Durch Einschieben je eines Sauerstoffatoms in die Seitenketten von E 39 entsteht die in Wasser besser lösliche Substanz A 139 (III), die unter der Bezeichnung "Bayer E 39 soluble" im Handel ist. Zum therapeutischen Gebrauch wird "Bayer E 39 soluble" mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und ist in dieser Form ebenfalls nicht unbegrenzt haltbar.

III



2,5-Bis-äthylenimino-
3,6-bis-methoxyäthoxy-
benzochinon-(1,4)

Trenimon (IV), eine Weiterentwicklung von E 39 und E 39 sol., ist ein Trisäthyleniminobenzochinon, besitzt also 3 Äthyleniminringe an einem Chinonring. Nach Linke und Freudenberger hat es von allen in den vergangenen 15 Jahren in der Klinik angewandten cytostatischen Substanzen die größte therapeutische Breite bei gleichzeitig stärkster cytostatischer Wirkung.

IV



2,3,5-Tris-äthylenimino-
benzochinon-(1,4)

E 39, E 39 soluble und Trenimon unterscheiden sich in ihren biochemischen Eigenschaften nur quantitativ. Die hohe Wirksamkeit der Äthyleniminochinone geht am Beispiel des Trenimon, das in 10 mal geringerer Dosierung als E 39 und E 39 sol. wirksam ist, daraus hervor, daß Trenimon die Transplantierbarkeit von Yoshida- oder Ehrlich-Zellen in einer Konzentration von 1:1 Million verhindert und die Glykolyse dieser Zellen durch eine in etwa gleicher Höhe liegende Konzentration hemmt (DOMAGK, JÜHLING und PÜTTER; PÜTTER). Jedoch war Trenimon bei bestimmten Tiertumoren erst in Dosen ausreichend wirksam, die schon nahe dem toxischen Bereich liegen (KARRER und BOECKL). Die stärkste Wirkung entfaltet die Stoffgruppe bei Rattentumoren, und zwar am sog. Yoshida-Sarkom und am Walker-Karzinom. Eine weniger ausgeprägte

Wachstumshemmung tritt beim Brown-Pearce-Tumor des Kaninchens auf (DOMAGK).

Die erste sichtbare Wirkung der Aethyleniminochinone tritt nach den phasenkontrastmikroskopischen Untersuchungen von DOMAGKS Mitarbeiter BIERLING am Nukleolus ein. Am Tumorstamm "Hela" aus menschlichem Zervixkarzinom beobachtete er nach 5 - 6 stündiger Einwirkung wolkige Auflockerung und Zersplitterung des Nukleolus und nach 24 Stunden Auflösung des Kernes und Zusammenschnurren des Protoplasmas. Diese Veränderungen treten bei allen Tumorzellen auf, nicht nur bei den in Teilung befindlichen.

Die histologische Bearbeitung von Tiertumoren, die mit E 39 behandelt waren, ergab gestörte Mitosen, verzögerte Kerndurchschnürung und verklumpte Chromosomen. Durch Atrophie der Tumorzellen kommt es zu nestartiger Auflösung von Tumorgewebe. Das zurückbleibende Bindegewebsgerüst hat Wabenstruktur (DOMAGK).

III. Antimetabolite

Allen Antimetaboliten ist gemeinsam, daß sie auf Grund ihrer Ähnlichkeit mit natürlicherweise in der Zelle vorkommenden Verbindungen in den Zellstoffwechsel eingreifen. Indem sie biosynthetisch mitverwertet werden, entstehen funktionell untüchtige Verbindungen.

Nach ihrem Angriffspunkt unterscheidet man Folsäure-, Purin- und Pyrimidinantagonisten. 2 wichtige Pyrimidinantagonisten sind das 5-Fluouracil und der Thymin-Antimetabolit DG 428. Ein typischer Purinantimetabolit ist das 6-Merkapto-Purin. Unter den Folsäureantagonisten hat Methotrexat neben Aminopterin und Teropterin die größte Bedeutung erlangt.

C. Zu Fragen des Wirkungsprinzips

Dem Einfluß chemotherapeutischer Stoffe unterliegen
2 grundverschiedene Stoffsechselfvorgänge in der Zelle:

1. Die Energiebildung und
2. Die Nukleinsäuresynthese

Eine Trennung der beiden Systeme ist nur theoretisch denkbar, da eine primäre Schädigung des Energiestoffwechsels zwangsläufig zu einer Störung der Nukleinsäuresynthese führen muß.

Über den Wirkungsmechanismus der einzelnen Stoffklassen besitzen wir meist noch keine allgemein anerkannten Vorstellungen. Doch bestehen für einige Vertreter aus der großen Zahl der Teilungsgifte und Antimetabolite immernin experimentelle Anhaltspunkte, welche einen orientierenden Einblick in die Art der Wirkung auf den Zellstoffwechsel erlauben.

Eine direkte Beeinflussung des Teilungsapparates wird allein bei den Spindelgiften angenommen. Nach LETOURNÉ liegt dem Mitosestillstand eine Störung des Energiestoffwechsels zugrunde, da zur Spindelkontraktion, welche biochemische Ähnlichkeit mit der Muskelkontraktion hat, Energie in Form energiereicher Phosphatbindungen benötigt wird.

Für die Ruhekerngifte ist ein gleichzeitiger Eingriff in mehrere Zellfunktionen auf Grund ihrer vielseitigen Angriffsmöglichkeiten zu vermuten. Wo der genaue Angriffspunkt dieser außerordentlich reaktionsfreudigen Substanzen liegt, ist nach den heutigen Kenntnissen eine ungeklärte Frage.

Besonders eingehend untersucht wurden die Reaktionsweisen von N-Lost und Trenimon als den hervorragendsten Vertretern der Chloräthylamine und der Äthylenimine.

Diese beiden Stoffe gehören zu den Alkylantien, deren allgemeine Reaktionsweise in einer Substitution von H-Atomen z. B. an Sulfhydryl-, Phosphat- und Aminogruppen oder auch in Additionsreaktionen besteht.

Die starke Wirksamkeit der Stickstofflostverbindungen beruht auf der Reaktivität der Chloratome. Der Wirkungsmechanismus verläuft über die Zwischenbildung eines Äthyleniminringes.



Über den gemeinsamen Äthyleniminring sind die Stickstofflostverbindungen und die Äthylenimine chemisch verwandt. Die zytostatische Wirkung dieser Stoffe hängt mit der Fähigkeit des Äthylenimins, Peptidketten zu vernetzen, zusammen. Das bekannteste Beispiel stellt das Triazintriäthylen oder im klinischen Sprachgebrauch Triäthylenmelamin (TEM) dar, welches in der Textilindustrie als Querverbindungen auslösendes Agens benützt wurde. Ob dieser Vorgang der Vernetzung als allein entscheidend für die Zytostase anzusehen ist, erscheint auf Grund der Reaktionsfähigkeit der Alkylantien fraglich. Die direkte Brückenbildung zwischen Molekülen der Desoxyribonukleinsäure würde die Zellteilung ebenso empfindlich hemmen wie die Störung der Polymerisation eines wichtigen Fermentes. Auch die Nukleoproteidfragmentierung, die als mögliches

Wirkungsprinzip genannt wird, hat noch keine eindeutige Bestätigung gefunden (PIRWITZ). Ihr liegt die Beobachtung zugrunde, daß Lost die Viskosität von Nukleinsäuresuspensionen herabsetzt. Die gleiche Wirkung ist von Röntgenstrahlen bekannt. Unter Bestrahlung werden durch Desaminierung von Purinbasen anorganischer Phosphor und NH_3 freigesetzt. Für die Freisetzung werden Peroxyde verantwortlich gemacht, die durch Lost ähnlich wie durch Röntgenstrahlen aus dem Wasser erzeugt werden. Die stärker hydratisierte Zelle wird daher von Zytostatika und Röntgenstrahlen stärker angegriffen als die wasserarme. Die Tumorzelle aber ist arm an H_2O_2 -spaltenden Fermenten.

Diese Deutungsversuche sind für die Erklärung der starken und raschen Wirkung der genannten Substanzen in vitro und in vivo nicht ausreichend. Im Falle der Alkylantien, insbesondere der Äthyleniminochinone müssen unmittelbar lebenswichtige Zellfunktionen betroffen sein.

Da die Tumorzelle nach den Untersuchungen von WARBURG ihre Energie überwiegend aus einer anaeroben Spaltung der Glukose zu Milchsäure gewinnt, d. h. auch bei Anwesenheit von Sauerstoff eine vermehrte Glykolyse aufweist, wurden die Einwirkungen der Alkylantien auf den Energiestoffwechsel, insbesondere der Einfluß auf die Glykolyse, untersucht. Die aerobe Glykolyse stellt nach WARBURG eines der wichtigsten Merkmale der Tumorzelle dar. Da es sich aber nur um einen quantitativen Unterschied gegenüber der Körperzelle handelt, ist durch Glykolysehemmung eine bevorzugte, keine ausschließliche Schädigung der Tumorzelle möglich.

Das entstehende Defizit an Adenosintriphosphorsäure (ATP) muß zu einer verminderten Aufbauleistung der Tumorzelle führen.

Tatsächlich konnte unter der Einwirkung von Aethylenimino-ochinonen (ÄIC) bei Versuchen mit Ehrlich- und Yoshida-Zellen eine erhebliche Senkung der Glykolyse festgestellt werden (HOLZER und Mitarbeiter (1956) und PÜTTER (1957)). Nach PÜTTERS Untersuchungen werden die an der Glykolyse beteiligten Enzyme wie Hexokinase und Triose-phosphat-Dehydrogenase dabei nur unwesentlich beeinflußt. Dieser Eingriff in die Energiebildung der Tumorzelle beruht nach den Versuche von HOLZER u. Mitarb. (1958) mit Bisaethylenimino enzo chinon ("Bayer E 39") und von GAUSS (1958) mit Trisaethylenimino-benzochinon ("Trenimon") vielmehr auf einer Senkung des Diphosphopyridinnukleotids (DPN), des wasserstoffübertragenden Enzyms der Gärung (=Codehydrase I). Die Senkung des DPN-Spiegels in der Tumorzelle verläuft über die Alkylierung des Nikotinsäureamids, welches in das Coenzym DPN eingebaut ist. HOLZER konnte eine durch ÄIC bewirkte Glykolysehemmung von Aszites-Tumorzellen mit Nikotinsäureamid wieder aufheben.

In geringerem Maße werden außer der Glykolyse aber auch die zellulären Oxydationsvorgänge durch die ÄIC beeinträchtigt. Die Sauerstoffaufnahme normal wachsender Gewebe wird im Vergleich zum Tumorgewebe aber erst in deutlich höherer Konzentration gehemmt. Die Atmungshemmung beruht nach PÜTTER nicht auf der Beeinflussung von Coenzymen der Oxydoreduktasen, sondern möglicherweise auf einer Hemmung der Acylaktivierung.

Trenimon beeinflusst unter allen heute bekannten Zytostatika den Energiestoffwechsel der Tumorzelle in den geringsten Konzentrationen.

Die bevorzugte Schädigung der Tumorzelle durch die AIC kann teilweise vielleicht auch durch die Beobachtung HOLZERS eine Erklärung finden, daß deren Reaktionsfreudigkeit im schwach sauren Milieu erhöht ist. Die Tumorzellen aber besitzen durch die hohe Milchsäurebildung einen leicht erniedrigten p_H -Wert.

Neben diesem im Vordergrund stehenden Eingriff der Alkylation in den Energiestoffwechsel ist auch eine Wirkung auf Nukleinsäuren und wichtige Fermente bekannt. Auf Einzelheiten soll in diesem Zusammenhang verzichtet werden.

Wie es ihrem Prinzip des Einbaues in wichtige Zellbestandteile entspricht, schädigen die Antimetabolite den Nukleinsäurestoffwechsel unmittelbarer und stärker als den Energiestoffwechsel. Eine Trennung der beiden stets ineinandergreifenden Vorgänge ist undurchführbar. Beispielsweise erniedrigt ein typischer Antimetabolit wie 6-Merkaptopurin (6-MP) den DPN-Spiegel. 6-MP reagiert nicht mit Nikotinsäureamid, sondern hemmt die Synthese des Adenins, eines Bausteins des DPN. (NARROD et al.)

Zum Verständnis der antimetabolitischen Wirkung ist die Kenntnis des Nukleinsäureaufbaues notwendig. Bei den Nukleinsäuren handelt es sich um Ketten von Nukleotiden, die sich ihrerseits aus einer Base, einem Zucker (Ribose bzw. Desoxyribose) und einem Phosphatrest zusammensetzen. Je nach dem

Zuckeranteil sprechen wir von Ribonukleinsäuren (RNS) und Desoxyribonukleinsäuren (DNS). Die DNS ist vor allem im Kern, die RNS stärker im Plasma vertreten. Als Basenkomponente finden sich in den DNS die Pyrimidinbasen Cytosin und Uracil und die Purinbasen Adenin und Guanin, während in den RNS die Pyrimidinbasen Cytosin und Thymin und die Purinbasen Adenin und Guanin enthalten sind.

Zur Störung der Nukleinsäuresynthese finden Stoffe Verwendung, die eine strukturelle Ähnlichkeit mit den Purin- und Pyrimidinbasen oder mit der Folsäure haben. Die Purin- und Pyrimidinantagonisten werden in die Nukleotide an Stelle der physiologischen Verbindungen eingebaut. Die Folgen sind so weitreichend - Schädigung der DNS beeinträchtigt die Replikation der Chromosomen bei der Kernteilung, Strukturänderung der RNS verhindert die Bildung spezifischer Proteine - daß die Zelle abstirbt. Die Folsäureantagonisten greifen durch die Verdrängung der Folsäure aus der Zelle auf indirekte Weise ebenfalls in die Nukleinsäuresynthese ein.

Als Folge jener antimetabolitischen Reaktionen wäre eine Schädigung sämtlicher Zellen, pathologischer wie normaler, zu erwarten. Das Tumorgewebe wird jüngsten Untersuchungen nach aber insofern intensiver geschädigt als der malignen Zelle Fermente fehlen, welche Pyrimidine und Purine abbauen, weshalb auch die Antimetaboliten im Tumor nicht so schnell abgebaut werden können (HARBERS, CHANDHURI und HEIDELBERGER). Bestimmte Tumoren sollen Uracil schneller und

in größerem Ausmaß in die Nukleinsäuren einbauen (RUTMAN u. Mitarb. 1954, HEIDELBERGER u. Mitarb. 1957). Der tierexperimentell genauer untersuchte Pyrimidinantimetabolit 5-Fluoruracil kann an Stelle von Uracil in die Nukleinsäuren eingebaut werden. Nach OBRECHT scheinen die Erfolge aber auf biochemischen Besonderheiten der malignen Zelle nur einiger Tiertumoren zu beruhen.

inische Erfahrungen mit der Lokalanwendung von Zytostatika.

SPINDELGIFTE

1. Colchicin

Wegen toxischer Allgemeinwirkung nach intravenöser oder peroraler Applikation erprobte BRODERSEN 1943 die lokale Anwendung von Colchicin. Um den Wirkstoff in unmittelbaren Kontakt mit Geweben hoher Wachstumsintensität zu bringen, behandelte er zunächst 6 menschliche Vulvapapillome mit einer Colchicin-Lanolin-salbe. Er beobachtete keine schwerwiegenden Intoxikationen. Nach anfänglicher Involution mußten 4 Papillome elektrochirurgisch entfernt werden. Er fand typische Colchicinmitosen in allen Stadien der gehemmten Mitose bis zur Verklumpung und Zerstreuung des ganzen Chromosomenbestandes im Zellplasma. BRODERSEN nimmt zur Erklärung der makroskopischen Veränderungen auch eine direkte Zellschädigung an.

Ein mit Colchicin belegtes vorbestrahltes Mammakarzinomrezidiv bildete sich klinisch und histologisch gut zurück. In ähnlicher Weise wurden mit täglicher Salbenapplikation behandelt:

1. Metastase eines operierten Mammakarzinoms im Pektoralisgebiet - Histologische Heilung . (Zusätzliche Anwendung von Iontophorese)

2. Plattenepithelkarzinom auf Ulcus varicosum - sprach auf alleinige Salbenbehandlung nicht an, verschwand teilweise nach Nahbestrahlung und Radiumspickung

3. Plattenepithelkarzinom des Handrückens - Symptomfreiheit

BRODERSEN hebt die Verträglichkeit der Salbenbehandlung trotz großer Resorptionsflächen hervor.

In den Kriegsjahren verwandte EICHLER 4 %ige Colchicin-salbe bei einem Dutzend kleiner, oberflächlicher Hautkarzinome

des Gesichtes und der Hand, die fast unsichtbar vernarbt. Weiter heilten unter Salbenbehandlung 2 Unterlippenkarzinome, 2 inoperable und strahlenrefraktäre Gehörgangskarzinome und 1 Lupuskarzinom, während 2 weitere Lupuskarzinome gut beeinflußt wurden. Da diese Fälle weder weiterbeobachtet noch histologisch nachkontrolliert werden konnten, kann nicht von definitiver Heilung gesprochen werden.

So mußte HEEP feststellen, daß bei klinischer Heilung nach Colchicinsalbenbehandlung unter den reizlosen Narben in der Tiefe noch Krebsnester nachzuweisen waren und die Rezidivgefahr nicht gebannt war. HEEP hatte eine 3-4%ige Salbe bei 12 Patienten mit nur oberflächlichen Tumoren verwendet. Unter 7 scheinbaren Heilungen waren 2 Rezidive, bei 5 Fällen kam der Tumor trotz längerer Behandlung nicht zur Rückbildung, sondern breitete sich noch weiter aus.

Wegen der ungenügenden Penetrationsfähigkeit des Colchicins fordert SCHÖNFELD 1951 strenge Beschränkung der Anwendung auf den Sitz an dünnen Übergangshäuten mit oberflächlichen präkanzerösen Veränderungen. Bei Erythroplasie von Eichel und Labien verwandte er 2 mal tgl. eine 1-2% Colchicinsalbe oder mehrmals tgl. zu erneuernde Colchicinumschläge. Von 3 Fällen konnten 2 geheilt werden. Nach 4-5 Wochen soll die beschriebene Behandlungsweise abgebrochen und eine Nahbestrahlung angeschlossen werden.

Eine steigernde Wirkung von Bulbocapnin auf Colchicin beobachtete HIRSCH (1951) an einem Ulcus rodens und präkanzerösen Warzen.

Bulbocapnin hat selbst keine Mitosegiftwirkung und erfordert einen Schwellenwert an Colchicin. Ein Erklärungsversuch der

synergistischen Wirkung findet sich bei LETTRE.

Nach 6-monatiger Applikation einer 0,05 %igen Colchicin-Lanolin-Salbe bildete sich ein größeres Basaliom des Gesichtes bei einem 80-jährigen Patienten bis auf Linsengröße zurück (RUDLOFF und MASSELIN).

FERRARI berichtet, daß außer Basaliomen, die er 6 bis 8 mal jeden 2. Tag mit 1-2 %iger Colchicinsalbe behandelte, auch Condylomata acuminata, Psoriasis- und Erythematodesherde mit lokaler Anwendung von Colchicin zum Verschwinden gebracht werden können.

Nach den Beobachtungen von WIEDEMANN und vielen anderen Autoren ruft Colchicin infolge seiner geringen Durchdringungskraft auf gesunder Haut, sowie bei juvenilen und vulgären Warzen kaum nennenswerte Reaktionen hervor. Präkanzeröse Epithelhyperplasien auf dem Boden eines Lupus vulgaris dagegen lösten sich gut auf (WIEDEMANN).

Wegen der mangelnden Tiefenwirkung bei Salbenanwendung injizierte NELSON Colchicin-Lösung direkt in maligne Tumoren und zwar im Abstand von 2-3 Tagen 1-2 Injektionen, jeweils 0,1-0,15 ccm einer Lösung von 1 mg Colchicin in 1 ccm phys. NaCl-Lösung. Von 7 Basaliomen bildeten sich 5 klinisch vollkommen zurück. Aus einer Restpigmentation entwickelte sich bei einem dieser Fälle nach 3 Monaten ein Rezidiv. Das andere Basaliom reagierte weder klinisch noch histologisch auf die Colchicininjektionen. Unter 4 Fällen fand sich bei der Serienuntersuchung der Haut im Bereich der behandelten Basaliome in 2 Schnitten kein Anhalt für malignes Wachstum, während in den beiden anderen Fällen der Befund zweifelhaft war.

Außer den 7 Basaliomen hatte NELSON 4 Stachelzellkarzinome mit Colchicininfiltrationen behandelt, die sämtlich klinisch zurückgingen. Von 2 histologisch nachuntersuchten Fällen bot 1 Präparat keinen Anhaltspunkt für einen malignen Tumor, das andere jedoch war ein eindeutiges Karzinom. Die beiden nicht nachexzidierten Fälle rezidierten.

Intensive Bemühungen galten der Isolierung weniger toxischer Alkaloide aus *Colchicum autumnale*.

BRODERSEN behandelte eine ausgedehnte Papillomatose am Introitus vaginae mit basischem Colchicin, das auf Tampons eingeführt wurde. Diese Abwandlung des natürlichen Colchicins dringt infolge seiner basischen Natur leichter in die Zellen ein und erweist sich in der Gewebekultur als 2-3 fach wirksamer als Colchicin. Auch CRAMER und BRODERSEN bedienten sich dieses Stoffes (N-äthylcolchicamid der Firma Merck) in Salbenform bei 41 Patienten mit Hautkrebs und fanden nach einer Behandlungsdauer von 4-6 Wochen ein befriedigendes Ansprechen.

1950 gelang es SANTAVY und REINHSTEIN, unter verschiedenen aus der Herbstzeitlosen isolierten Nebenalkaloiden ein Produkt größerer therapeutischer Breite, das N-Desacetyl-methylcolchicin zu isolieren. Die Strukturformel wurde 1953 ermittelt. Es handelt sich um ein am Stickstoff methyliertes Desacetylcolchicin und ist als Demecolcin (Ciba) oder Colcemid im Handel. Intravenös gegeben erwies es sich bei Tierversuchen bei gleicher antimitotischer Wirksamkeit etwa 30-40 mal weniger giftig als Colchicin (SCHÄR, LOUSTALOT und GROSS).

Bei peroraler Gabe ist dieser Unterschied weniger deutlich. Beim Menschen ließen sich mit Colcemid bei chronischer myeloischer Leukämie Remissionen erzielen (BOCK und GROSS).

Mit dieser Substanz sahen GARDINI und RIZZENTE bei 10 fortgeschrittenen Haut- und Schleimhauttumoren teils mit 0,1 %iger Salbe, teils kombiniert mit intravenöser Zufuhr eine Besserung. In 3 Fällen trat klinisch eine Heilung ein. Die anfänglich guten Resultate waren später oft von Rezidiven gefolgt.

Wie wichtig die histologische Kontrolle ist, zeigt der Mißerfolg bei einem Morbus Bowen des Unterschenkels bei einem 70-jährigen Patienten, den BERRES mit einer 1%igen Demecolcinsalbe behandelt hatte. Wenngleich der Effekt klinisch vorzüglich war, so waren in der Tiefe noch Epithelproliferationen zu sehen, weshalb noch nachbestrahlt werden mußte. COTTINI und RANDAZZO behandelten 10 Fälle von basozellulären Epitheliomen mit gutem Erfolg allein mit lokalen Maßnahmen. In vielen Fällen unterstützten sie die Salbenapplikation (1 %ige Demecolcin-Salbe) mit örtlichen Injektionen (1 mg Demecolcin/ccm). Von 4 Spinaliomen ließen sich 2 nicht beeinflussen.

Ähnliche Ergebnisse erhielt AGOSTINI (1955), der von 14 mit intrakutanen Colcemidinjektionen behandelten Epitheliomen bei 3 Fällen vollständige klinische Heilung und in 4 Fällen Verkleinerung der Geschwulst fand. In 6 Fällen traten keine Veränderungen ein, in 1 Fall (Tumor des Vestibulum vulvae) konnte eine wesentliche Verschlechterung festgestellt werden. Wie die histologische Prüfung zeigte, war die Zerstö-

zung der Tumoren nicht immer radikal genug.

Dagegen erzielte SANTOIANNI bei 15 Basaliomen mit Colcemid-Salbe histologisch kontrollierte, definitive Heilungen.

Er betont besonders die Notwendigkeit, vor der Salbenapplikation nekrotisches Gewebe und alte Salbenbeläge sorgfältig zu entfernen, um das Colcemid in direkten Kontakt mit dem Tumorgewebe zu bringen.

Insgesamt 30 Präkanzerosen an 6 Patienten (12 multiple oberflächliche Epitheliome, 1 Morbus Bowen, 2 Basaliome, 1 Spinaliom, 5 arsenbedingte Hautschädigungen und 9 Arsen-dyskeratosen) wurden mit 1 %iger Colcemid-Salbe behandelt. Alle Keratosen und Basaliome heilten, das Spinaliom sprach nicht an (TELLO und FERRARIS).

Bei 3 Basaliomen des Gesichtes benützten BASSET und MONTFORT das Colchicinderivat R 261 (Desacetyl-methyl-thio-colchicin) in 2 Anwendungsformen. Nach Ulzeration des Tumors durch intratumorale Injektion einer 4 %igen Lösung (0,1 ccm jeden 3. Tag) setzten sie die Behandlung mit lokalen Verbänden fort. Die mit 4 %iger Lösung getränkte Gaze wurde morgens und abends frisch aufgelegt. Nach 2 Monaten fanden sich in 2 Fällen praktisch unsichtbare Narben. Nach den Angaben der Autoren sollte diese Applikationsart nicht über mehr als 2-3 Wochen ausgedehnt werden, um das gesunde Nachbargewebe zu schonen.

In rund der Hälfte aller Fälle (9 Präkanzerosen und 19 Basaliome) konnte E. FISCHER mit Colchicin oder Demecolcin eine Heilung erreichen. Die Beobachtungszeit betrug durchschnittlich 1-3 Jahre, in vereinzelt Fällen sogar 9 Jahre mit

Colchicin und 4 Jahre bei Demecolcin. Ausnahmsweise lag die Behandlung erst 4 Monate zurück. Die Rezidive bei den Versagerfällen zeigten sich regelmäßig im ersten Halbjahr nach Beendigung der Salbenbehandlung.

Mit einer kombinierten Colcemidbehandlung (wöchentlich intratumorale Injektion von 1 mg in 1 ccm Lösung und zusätzlich täglich Salbenverbände) brachte THORNE (1958) ein Basaliom an der Schläfe einer 75-jährigen Patientin klinisch und histologisch zum Verschwinden. Bei 11 weiteren Patienten kam es unter dieser Therapie teils zur Heilung oder deutlicher Besserung.

BELVEDERI und RAITI bewährte sich Colcemidsalbe bei Leukoplakie der Vulva.

Weitgehend gleiche Erfahrungen gehen aus den Arbeiten von MUSIN über 119 Fälle von Hautkanzerosen und von SCHRAMCHENKO mit 46 derartigen Fällen hervor. Beide trugen 0,5 %ige Omainsalbe (chemisch mit Demecolcin völlig identisch) auf den Tumor und einen etwa 1 - 1,5 cm breiten Rand auf. MUSIN benötigte 10-25, SCHRAMCHENKO durchschnittlich 13-14 Applikationen. MUSIN beobachtete unter 36 Patienten nach 3-jähriger Kontrolle 4 Rezidive und von weiteren 76 Fällen bei 6 - 8 monatiger Beobachtung 5 Rückschläge. Bei 85 % der insgesamt behandelten Patienten kam es zur Heilung oder zum totalen Verschwinden der Kanzerosen. SCHRAMCHENKO hatte 13 % Rezidive zu verzeichnen.

Über die günstigsten Resultate verfügen WERMEL und KRAMORENKO, die bei 240 Patienten mit flachen Hautkrebsen eine 0,5 %ige Omainsalbe, die auf Spermazetat aufgebaut war und Hyaluronidas- und Ephedrinzusätze enthielt, benützten. Ephedrin

soll die Resorption in den Organismus erschweren und eine hohe Gewebskonzentration ermöglichen. Bei einer Beobachtungszeit von mehreren Jahren traten nur 13 Rezidive auf, was einer Heilungsquote von über 90 % entspricht. Nach den Angaben der Autoren sind die Erfolge nur auf die Anwendung der Salbe zurückzuführen, die eine schnelle und tiefe Absorption des Wirkstoffes vom Tumorgewebe und dem umgebenden gesunden Gewebe erlaubt.

BELISARIO konnte an 102 Hauttumoren eine große Erfahrung mit 0,5 % iger Colcemidsalbe sammeln. Der höchste Prozentsatz guter und kosmetisch befriedigender Erfolge ergab sich bei Ulcus rodens und Morbus Bowen. Bei einigen Fällen von Ulcus rodens und Spinaliom war der Salbeneffekt zu schwach, weshalb oberflächlich kürettirt wurde. Nach intratumoraler Injektion (0,1 % Colcemid 1 mal wöchentlich oder alle 4 - 5 Tage bis zu insgesamt 8 -12 Injektionen) verschwanden von 6 Spinaliomen 3 vollständig, die übrigen nahmen an Größe ab. Von den 96 Patienten mit Basaliom oder Morbus Bowen wurden 56 primär geheilt. 11 Fälle enthielten bei der histologischen Nachkontrolle noch Tumorgewebe, 14 wurden erosiv, verschwanden aber nicht und mußten leicht kürettirt werden. Von diesen wurden schließlich 8 geheilt. Insgesamt traten 22 Rezidive auf, welche aber auf eine zweite Salbenbehandlung ansprachen. Es ergibt sich eine Heilungsrate von 65 %.

An 150 Patienten mit Hauttumoren führte C.G. SCHIRREN eine Salbenbehandlung mit 0,5 %igem Colcemid bzw. 20 %igem 5-Fluoruracil durch. Als geeignet erwiesen sich für diese Methode nur sehr oberflächliche Basaliome und Präkanzerosen. Die Salbenapplikation wurde über die nach 2 Wochen eintre-

tende exsudative und erosive Reaktion hin weitere 4 - 6 Wochen fortgesetzt, wodurch die Rezidivgefahr weitgehend verringert werden konnte. Die erosive Reaktion wurde schließlich mit desinfizierenden oder antibiotischen Salben zur Abheilung gebracht. Bei tiefer gehenden Tumoren ließen sich trotz klinischer Heilung histologisch oft noch Tumorzellen nachweisen. Die Narben waren je nach Lokalisation kosmetisch günstig.

Um die Tiefenwirkung des Colchicins zu verbessern, wurden verschiedene Hilfsmittel eingesetzt.

BRODERSEN (1943) hatte bei der ulzerierten Hautmetastase eines Mammakarzinoms mit Colchicinsalbe und einer zusätzlichen Colchicin-Iontophorese Glättung des Kraters und Granulationsbildung gesehen.

Eine Colchicinbehandlung allein auf iontophoretischem Wege führte C.G. SCHIRREN gemeinsam mit BÖTTCHER bei einer Anzahl von flachen Basaliomen durch. Die Methode kann aber die Rezidivhäufigkeit im Vergleich zur Salbenbehandlung nicht vermindern.

Von verschiedenen Autoren wurde eine mit Bestrahlung kombinierte Salbentherapie versucht (BINAZZI; COTTINI und RANDAZZO; GARDINI und RIZZENTE).

Tierexperimentell konnte eine Steigerung der Colchicinwirkung durch Bestrahlung nicht einwandfrei nachgewiesen werden. Mit Sicherheit erfolgt keine Potenzierung der zytostatischen Effekte. Eine ganz beschränkte Addition ist anzunehmen (BRODERSEN). Andererseits erübrigt sich bei den unbestrittenen Erfolgen der Nahbestrahlung in den meisten Fällen eine Unterstützung durch Colchicin (HEEP).

2. Podophyllin

Wie sich aus den Versuchen von KING und SULLIVAN ergab, kann Podophyllin Haut und Schleimhaut durchdringen, aber dickere Hornmassen stellen eine unüberwindliche Schranke dar. Hyper- und Parakeratosen bleiben vollständig unberührt. So erklären sich die hervorragenden Ergebnisse bei spitzen Kondylomen und das völlige Versagen bei vulgären und seborrhoischen Warzen.

Condylomata acuminata mußten erwähnt werden, weil auf diesem Gebiet die speziellen Erfahrungen mit Podophyllin gesammelt wurden.

Podophyllin war 1942 von dem Urologen KAPLAN in die Therapie der spitzen Kondylome eingeführt worden und fand auf diesem Gebiet wegen seiner sicheren Wirkung ausgedehnte Anwendung (CULP, MAGID und KAPLAN; CULP und KAPLAN; SULLIVAN und KING; WIEDEMANN; WURM; WYSS-CHODAT).

In den folgenden Jahren wurde Podophyllin in der Therapie der Präkanzerosen und Tumoren der Haut erprobt.

Besondere Beachtung verdient der Bericht von SULLIVAN (1949) über die große Zahl von Rezidiven bei 20 Epitheliomen (12 Basaliome, 7 intraepidermale Epitheliome und 1 Stachelzellkarzinom), bei denen bis auf eine Ausnahme (12 x 14 cm großes Basaliom) zufriedenstellende klinische Ergebnisse erreicht worden waren. Es war eine 20 %ige Lösung von Podophyllin in 95 %igem Alkohol verwandt worden. SULLIVAN hatte in einem vorläufigen Bericht ausdrücklich vor Enthusiasmus gewarnt, weil noch keine genügend lange Beobachtungszeit verstrichen sei. Durchschnittlich waren 10 bis 20 Applikationen in 3 Wochen nötig, bei einer Variationsbreite von 2 Applikationen in 7 Tagen bis zu 50 Applikationen in 3 Monaten.

KERN und FANGER (1950) setzten wegen der Unzuverlässigkeit der Podophyllinwirkung eine geplante Behandlungsserie nicht fort, nachdem bei einem großen Basaliom nur teilweise Zerstörung und bei einem Spinaliom wohl makro- und mikroskopische Veränderungen, aber keine vollständige Ausrottung des Tumorgewebes feststellbar waren.

Günstigere Erfolge hatte WYSS-CHODAT (1950) mit der lokalen Podophyllinbehandlung von 9 Basaliomen, die sämtlich zur Abheilung kamen, während sich 1 Lupuskarzinom nur vorübergehend zurückbildete.

Positiv beurteilt GARB (1949) die Podophyllinwirkung auf Grund seiner Erfahrungen mit 3 oberflächlichen Basaliomen bei einem 73 Jahre alten Mann. Nach mehrmonatlicher Salbenbehandlung war histologisch kein Nachweis von Tumorgewebe mehr möglich.

Schon nach zweimaliger Anwendung einer 20 %igen Podophyllin-Lösung vernarbte ein infiltrierte, disseminiertes Basaliom, das neben der Narbe eines vor 30 Jahren entfernten tuberkulösen Lymphknotens aufgebrochen war (WOLF, 1951).

GRACIANSKY und GRUPPER (1951) unternahmen eine systematische Behandlung von präkanzerösen Dyskeratosen und oberflächlichen Basaliomen mit einer 25 %igen Podophyllinsalbe und berichten über befriedigende Ergebnisse.

Um die Wirkung im histologischen Präparat studieren zu können, wählten SIMS und PENSKY (1951) aus einem großen Patientengut solche Hautkarzinome aus, die nach der Applikation von Podophyllin operativ vollständig entfernt werden konnten. Insgesamt wurden 20 Basalzellenepitheliome behandelt, von denen mehrere vor der Behandlung schon ulzeriert, die meisten aber klein und von einer geschlossenen Epitheldecke bedeckt waren. Da sich die Podophyllinbehandlung nur über 2 bzw. 7 Tage erstreckte, konnte keine Heilung erwartet werden. Wichtiger ist die Feststellung, daß subepidermal liegende Tumorzellen in keinem Fall von der Substanz beeinflusst wurden.

Nicht erodierte Basaliome widerstanden der Wirkung von Podophyllin fast gänzlich, während ulzerierte Tumoren nur geringfügige Zellveränderungen in den oberflächlichen Schichten zeigten. Diese Befunde demonstrieren die ungenügende Tiefenwirkung bei kurzfristiger Applikation. Die Untersucher regten eine eingehende Prüfung vermutlich entscheidender Faktoren wie vorhergehende Mazeration, oberflächliche Curettage und Verlängerung der Einwirkungszeit an.

Diese Faktoren waren von SMITH und GARRET bei der Behandlung von Basaliomen und von seborrhoischen, senilen und strahlenbedingten Keratosen erfolgreich berücksichtigt worden. Nach Salbenbedeckung der Umgebung hatten sie 30 %ige Podophyllin-Mineralöl-Suspension aufgetragen und zur Erweichung des Gewebes einen dicht schließenden Verband gelegt, der alle 2 - 3 Tage gewechselt wurde. Besonderen Wert legten sie auf die sorgfältige Entfernung des nekrotischen Gewebes. Nach SMITH und GARRET hängt der Erfolg von der Gründlichkeit der Behandlungsweise ab. Die Beobachtungszeit betrug in einigen Fällen nur wenige Wochen. Die Resultate waren dadurch durchwegs sehr gut.

Eine Symptommfreiheit von 1 1/2 bis 2 Jahren konnte NICOLOV bei 34 histologisch verifizierten Basaliomen (2 bis 22 qcm groß und bis 4 mm dick) mit 25 %iger Podophyllinsalbe erreichen. Rezidive nach Strahlenbehandlung und Röntgenkarzinome sprachen vorläufig ebenfalls an. Ein Oberlidkarzinom heilte mit 25 %iger alkoholischer Podophyllinlösung mit einer glatten, von Pigmentierung und Teleangiektasien freien Narbe ab. SHANON und SAGHER beobachteten ihre Fälle durchschnittlich 2 1/2 bis 3 1/2 Jahre. Sie erzielten bei 18 Hauttumoren,

wobei es sich um 12 Basaliome, 2 Spinaliome und 4 Übergangsformen zwischen den beiden Arten handelte, 11 klinische Heilungen. Nach 6 Monaten rezidierte 1 Basaliom. Von vier nicht ansprechenden Fällen waren drei vorher mit Strahlen behandelt worden. Die histologische Kontrolle ergab die besseren Resultate bei den Fällen, die auf die Behandlung während der ersten 10 Tage reagiert hatten.

Wenngleich präkanzeröse Hyperkeratosen eine Kontraindikation für lokale chemotherapeutische Maßnahmen darstellen und sicherer bestrahlt werden, so scheinen doch Anfangserfolge erzielbar. Nach leichter Curettage und Blutstillung applizierte HALL bei senilen Keratosen eine Lösung aus 25 % Podophyllin, 20 % Salizylsäure und gleichen Anteilen von Azeton und 95 %igem Alkohol. Die betroffenen Hautpartien gewannen nach ungefähr einer Woche die normale Hautfarbe wieder und zeigten kaum Spuren einer Narbe.

In diesem Zusammenhang sei ein Fall von Acanthosis nigricans erwähnt, der auf eine 20 %ige alkohol. Podophyllinlösung ansprach (EPSTEIN).

Ungewöhnlich war die Reaktion nach örtlicher Anwendung von 20 %igem Podophyllin in 2 Fällen, die von MAX. ELL und LAIB mitgeteilt wurden. Auf jahrzehntealten Bestrahlungsnarben mit kleinen hyperkeratotischen Bezirken waren Infiltration und stark schuppende Hyperkeratosen aufgetreten, die aber unter milden Salben nach 2-3 Wochen zurückgingen. Die Probeexcision des einen Falles erbrachte Hyper- und Parakeratose, Acanthose, entzündliches Infiltrat, aber keine Zeichen von Malignität.

Wie aus einem von H. FISCHER (1958) beschriebenen Fall hervorgeht, erlaubt die gegenüber Cochloin wesentlich geringere Toxizität von Podophyllin die Behandlung auch größerer Geschwulstflächen, bei denen sich chirurgisches Vorgehen wegen der Größe der befallenen Region und Radiotherapie wegen unregelmäßiger Oberfläche verbieten. So führte bei einem ausgedehnten Ulcus terebrans mehrfaches Auftragen von Podophyllinsalbe zu einer teilweisen Rückbildung der karzinomatösen Massen. Bei einem Lupuskarzinom dagegen, das elektrochirurgisch vorbehandelt war, traten nach Podophyllin-anwendung neue spinozelluläre Karzinome auf.

Mit der von BELISARIO (1960) angegebenen Methode einer "Chemochirurgie mit Podophyllin", einer Kombinationsbehandlung von Hautkarzinomen mit Kauter oder Jurette und anschließender Applikation einer 20 %igen Podophyllin-Benzoeotinktur sollen vorzügliche kosmetische Ergebnisse zu erzielen sein.

II. RUHEKERNGIFTE

1. Lostverbindungen

a) Schwefellost

ADAIR und BAGG erprobten 1931 eine Lösung von S-Lost (Mustard Gas) in absolutem Alkohol zunächst im Tierversuch. Lokal auf den Teerkrebs der Maus aufgetragen ruft S-Lost heftigste entzündliche Reaktionen mit schlechter Heilungstendenz hervor. Dickere Tumormassen verhindern zu starke Resorption, während von einer ulzerierten Geschwulstfläche

tödliche Dosen in den Organismus gelangen können. Auf Schleimhäute (Zunge, Wange, Blase, Rektum) aufgebracht verursacht S-Lost scharf abgegrenzte Defekte der Oberfläche.

Menschliche Hauttumoren blieben nach der örtlichen Behandlung mehrere Monate rezidivfrei. Das Plattenepithelkarzinom erfordert mehrfache Applikation bis zur völligen Zerstörung. Intratumorale Injektion kann in größerem Ausmaß gesundes Gewebe zerstören und ist daher nur mit größter Vorsicht zu versuchen.

b) Stickstofflost.

Bei der lokalen Applikation von N-Lost in einem Fall von Mykosis fungoides kam es zur Verkleinerung und Abflachung der erythematösen Herde und zum Verschwinden des Pruritus. An 3 aufeinander folgenden Tagen wurden die Herde 15 Minuten mit Gaze bedeckt, die mit N-Lostlösung getränkt war (HASERICK, RICHARDSON und GRANT).

Über den raschen klinisch und histologisch bestätigten Rückgang eines isolierten Herdes von Mykosis fungoides nach örtlicher Anwendung einer N-Lostlösung berichten VINEYARD und MITCHELL (1961).

MADISON und HASERICK verwendeten bei 29 Patienten mit 12 verschiedenen Dermatosen eine Lösung von 10 mg N-Lost in 50 ml physiologischer NaCl-Lösung. Bei 9 Fällen von Mykosis fungoides konnten die Erscheinungen des Vorstadiums (Erythem und Schuppenbildung) unterdrückt, im Tumorstadium aber kein Effekt erzielt werden.

c) Zyklischer N-Lost-Phosphamidester (Endoxan)

Da Endoxan erst im Organismus wirksam werden soll, verspricht eine oberflächliche lokale Anwendung nur geringe Wirkung. HILLEMANN und WAGNER prüften versuchsweise die cancertoxische Wirkung von Endoxan in Form von Salbe, Suppositorien oder Ovula auf die atypische bzw. beginnend krebsige Plattenepithelzelle der Portio uteri. Auf Grund der Latenzzeit derartiger Vorstadien ist die zeitlich befristete lokale Endoxan-Behandlung ohne Gefährdung der Patientin möglich. Nachdem nicht bestrahlt wurde, erlaubt die histologische Untersuchung eine eindeutige Beurteilung des zytostatischen Effektes. Degeneration der Zellen trat nur an der Ektozervix ein, wo direkter lokaler Kontakt von Tumorzelle und Endoxan bestand. Bei der enzymatischen Umwandlung der Transportform in die Wirkform scheint dem sauren p_H des Scheidenmilieus Bedeutung zuzukommen (HILLEMANN 1961). Über 4 bis 10 Wochen wurden 10 bis 50 g, tgl. etwa 0,5 g am Herd appliziert. Bei gut durchbluteter Schleimhaut kommt es zur Resorption und zu allen Nebenwirkungen wie stärkstem Haarausfall analog der parenteralen Medikation, sodaß das Mittel abgesetzt werden muß. Im Gegensatz dazu kommt es im atrophischen Scheidenstumpf mit geringer Durchblutung praktisch zu keinen Nebenwirkungen, sodaß Heilung durch maximale Dosierung möglich wird.

HILLEMANN warnt vor der alleinigen Anwendung beim Kollumkarzinom, da er an der Endozervix durch den mangelnden Kontakt von Endoxan und Tumorzelle nur schwache Wirkungen beobachten konnte.

Mit diesen Befunden stimmen die Beobachtungen von VINLYARD und MITCHELL überein, die Cyclophosphamid (Endoxan) mittels Vibrapunktur in Mykosis fungoides-Herde instillierten und weder klinisch noch histologisch eine Änderung sahen. Auch lokale Infiltration von Endoxan ergab keine klinische Besserung der Mykosis fungoides, lediglich eine geringgradige Verringerung des polymorphzelligen Infiltrates im Corium und innerhalb der Epidermis.

2. Aethylenimine

Nach der erfolgreichen Prüfung dieser Gruppe im Tierversuch durch DOMAGK und seine Mitarbeiter wurden umfangreiche Erfahrungen mit diesen Stoffen bei klinischer Anwendung gesammelt. Als besonders geeignet erwiesen sich die Aethyleniminochinone. Neben der intravenösen Applikation, welche WOLF und GERLICH in die Therapie der Leukosen und Geschwülste des Menschen einführten, bewährte sich besonders die intratumorale Injektion.

DOMAGK wies schon 1956 auf die Möglichkeit hin, bei kleinen malignen Tumoren durch die Injektionsbehandlung mit E 39 eingreifendere Maßnahmen zu ersparen.

Allein durch äußerliches Aufstreuen von E 39 (1 Teil E 39 vermischt mit 49 Teilen Debenal) auf den ulzerierten Tumor sind unter sorgfältiger Salbenabdeckung der umgebenden gesunden Haut rasche Reinigung und Retardierung des Tumorstwachstums erreichbar (DOMAGK).

Die Injektionsmethode ist aber vorteilhafter, weil E 39 und E 39 sol. sowie Trenimon bei oberflächlicher Applikation durch den Luftsauerstoff in kurzer Zeit ihre Wirksamkeit verlieren. Die wiederholte direkte Injektion in den Tumor selbst erlaubt es, das Zytostatikum über eine lange Zeit in möglichst konzentrierter Form auf die Krebszelle einwirken zu lassen.

Da Hauttumoren die günstigsten Voraussetzungen für ein lokales Vorgehen bieten, ist es natürlich, daß die Injektionsmethode auf diesem Gebiet eine gewisse Bedeutung erlangte. Innerhalb der letzten Jahre wurden auch in anderen klinischen Fachgebieten erste Versuche unternommen.

a) OPHTHALMOLOGIE

Eine systematische Anwendung fand E 39 in der Augenheilkunde durch PILLAT bei malignen Lidtumoren.

Auf einer Sitzung der Ophthalmologischen Gesellschaft in Wien am 11.3.1957 berichtete PILLAT über die ersten 4 Epitheliome, die lokal mit E 39 behandelt worden waren. Schon Ende 1956 hatte er auf vorläufig ermutigende Erfolge mit der örtlichen Anwendung von E 39 bei Lidtumoren hingewiesen. Es handelte sich um 2 Epitheliome, 2 Naevus-Karzinome und 1 entzündliches Lidrandkarzinom. Heute verfügt die Universitätsaugenklinik in Wien über umfangreiche Erfahrungen mit dieser neuen Behandlungsmethode maligner Lidgeschwülste.

Um die Wirkung des Zytostatikums auf die gesunde Haut zu analysieren, injizierte PILLAT bei 15 Frauen und 6 Männern an den Streckseiten der Unterarme (rechts subkutan und links intrakutan) 1 mg E 39 in 0,2 ccm Lösung. Zur Herstellung der Lösung wurden 10 mg E 39 in 1 ccm konz. Alkohol gelöst und auf 2 ccm mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt. Die Ergebnisse wurden 24 Stunden später abgelesen.

Während die subkutane Injektion bei sonst gesunden Menschen reaktionslos verläuft, löst die intrakutane in allen Fällen eine heftige Reaktion der Epidermis, aber auch der Subkutis aus. Um die intrakutane Injektionsquaddel tritt ein intensiver Rötungshof auf, dessen Mitte entzündlich infiltriert ist und dessen Epidermis in einem Teil der Fälle blasig abgehoben wird. Die Gewebsreaktion steigert sich bis zur Nekrose, bedeckt sich mit einem Schorf und heilt mit einer hyperkeratotischen Narbe ab.

Da diese heftige Reaktion in der Empfindlichkeit der Keimschicht nur eine teilweise Erklärung findet, prüfte PILLAT die Wirkung des 50 %igen Alkohols mit einer intrakutanen Injektion in die gesunde Haut. Wenn auch im Vergleich zu der Reaktion auf E 39 die auftretende Rötung in allen Fällen kleiner war und der die umschriebenen Nekrosen bedeckende Schorf schneller verschwand, muß der Schluß gezogen werden, "daß das in Alkohol gelöste E 39 einen Teil seiner Gewebsreaktion anscheinend dem mitinjizierten Alkohol verdankt" (PILLAT).

Die nur unterstützende Wirkung des Alkohols mögen auch KOHLERS Versuche mit der intratumoralen Injektion 50 %igen Alkohols bei 2 Patienten mit Hautgeschwülsten andeuten. Es kam wohl zu einer "gemilderten Form einer Tumorveränderung und Entzündung der Umgebung", aber die tiefer gehende Tumornekrose blieb aus.

Wie sich aus den genannten Versuchen ergibt, dürften die Vorzüge des "Bayer E 39" in einem vermutlich additiven Effekt der Tumorerstörung durch das alkoholische Lösungsmittel liegen.

Besonders aufschlußreich für die Wirksamkeit der Aethyleniminochinone sind die Versuche PILLATS mit sub- und intrakutaner Injektion von "Bayer E 39 solubile" bei gesunden Probanden. Auch hier verlief die subkutane Injektion in allen Fällen reaktionslos, während bei gleicher Anzahl von intrakutaner Verabreichung in 5 Fällen heftige Rötung mit Infiltration des Armes um die Injektionsstelle und in 3 Fällen beträchtliche Blasenbildung mit folgender Nekrose

auftraten. In allen Fällen blieb eine schuppende Hautstelle zurück. Da bei E 39 sol. die Wirkung allein auf der chemischen Substanz beruht, ist sein Effekt bei gleicher Dosierung stärker als der des in Alkohol gelösten E 39.

Aus diesen Untersuchungen läßt sich schließen, daß die Empfindlichkeit der einzelnen Hautschichten gegenüber dem Zytostatikum von der Proliferationsintensität abhängt. Bei der Injektion in die Kutis werden vornehmlich die sich rasch teilenden Zellen des Stratum germinativum getroffen. Bei der lokalen zytostatischen Therapie der Hauttumoren müssen deshalb Keimschicht und Tumor geschädigt werden, da ihre Zellen eine etwa gleich hohe Teilungsgeschwindigkeit haben.

Wie sich dieser geringgradige Unterschied in der Gewebsempfindlichkeit klinisch auswirkt, geht deutlich aus den Kasuistiken PILLATs hervor. Nur die wesentlichen Punkte seiner Technik seien kurz angegeben:

PILLAT löst den Inhalt einer Trockenampulle von 10 mg E 39 in 1 ccm absolutem Alkohol und 1 ccm Aqua destillata. Die erste Injektion wird möglichst unter den Tumor, eine weitere nach Abklingen der peritumoralen Reaktion direkt in den Tumor gegeben. Die subumorale Einspritzung soll "auschwärmende oder durch die Kanüle vertragene Tumorzellen unschädlich machen". An der Stärke der um den Tumor herum einsetzenden Reaktion läßt sich nach Pillat die Größe des von Krebszellen infiltrierten Gewebsbezirkes ablesen. Die Nekrose ergreift klinisch scheinbar gesunde Partien und geht tiefer als Aussehen und Tastbefund vor der Behandlung er-

warten ließen. Das klinische Bild ist gewöhnlich 24 Stunden nach der ersten Injektion durch stärkere entzündliche Rötung und ödematöse Durchtränkung charakterisiert. "Diese Entzündung steigert sich bei Reinjektion bis zur Nekrose." Wie oft und in welchen zeitlichen Abständen injiziert werden muß, richtet sich nach dem Ausmaß des nekrotischen Zerfalles und der peritumoralen Reaktion. Bei geringer Reaktion der Umgebung verabreicht PILLAT die zweite Injektion nach 2 bis 3 Tagen, bei starker nach 4 bis 6 Tagen. Ist nach einer Pause von 4 bis 6 Wochen, während der die Nekrose abläuft, noch Tumorreste nachweisbar, erhält der Patient nochmals 2 bis 3 Injektionen. Zellreiche Tumoren zerfallen leichter als bindegewebsreiche. Die Gesamtdosis ist auch bei häufigeren Injektionen ungefährlich, weil pro Sitzung meist nur 1-5 mg, d. h. 0,2 -1,0 ccm Flüssigkeit intratumoral injiziert werden können.

PILLAT behandelt außer den am häufigsten vorkommenden Epitheliomen die selteneren von den Liddrüsen ausgehenden Adenokarzinome, weiterhin Rezidivkarzinome, maligne Geschwülste der Bulbusbindehaut und pigmentierte Karzinome der Lider. Funktionell und kosmetisch gute Ergebnisse und geringe Rezidivneigung sprechen für die chemotherapeutische Behandlung der Lidtumoren. Leider liegen von dem ausgedehnten Behandlungsgut keine histologischen Bilder vor. PILLAT begründet diesen "Schönheitsfehler" mit dem Hinweis, daß nach einer Probeexzision bei der relativ geringen Größe der Lidtumoren die sub- bzw. intratumorale Injektion nicht mehr möglich wäre. Da die Diagnose allein aus dem klinischen

Bild gesichert erscheint, verzichtet PILLAT auf die histologische Bestätigung.

Dagegen berichten MARX und WILLOWITZER über 13 histologisch gesicherte, vor Behandlungsbeginn photographierte und vermessene Basaliome der Lider. Nach Anaesthesie mit 2 %igem Novocain wurden 5 mg E 39, gelöst in 0,5 ccm unverdünntem Alkohol, teils subtumoral, teils intratumoral injiziert, wobei mit einem Verlust von 1 mg E 39 durch Abfließen gerechnet wird. Innerhalb 12 Stunden schwillt das ganze Lid ödematös an. Die beobachteten makroskopischen Erfolge wie "Schmelzen des Tumors", rasche Reinigung und Granulation des Geschwürs und zarte Narben stimmen mit der Schilderung PILLATs überein. Die Heilungsdauer bei kleinen Tumoren betrug 1 bis 2 Wochen, bei größeren 4 bis 6 Monate. Histologisch fanden sich 12 Stunden nach der intratumoralen Applikation Nekrosen im Tumorgewebe und in den Randgebieten Tumorreste. Von 7 geprüften Fällen mit klinischer Heilung konnten bei 4 Präparaten noch einzelne Krebszellen nachgewiesen werden.

Von der klinischen Heilung eines histologisch verifizierten Basalzellenepithelioms am inneren Lidwinkel nach 3 intra- und subtumoralen Injektionen berichtet ESPILDORA-LUQUÍ aus Chile. Er injizierte 5-6 mg E 39 in 1-1,5 ccm phys. NaCl-Lösung in wöchentlichen Abständen. Auch er beobachtet den Effekt von der krebsartigen Ulzeration über Rückbildung und Reinigung bis zur Bildung einer feinen, weichen und auf der Unterlage verschieblichen Haut. Er bestätigt die Beobachtung PILLATs, daß "auch jener Teil des den Tumor umgebenden Gewebes zerfällt, der zwar histologisch keine

Tumorzellen mehr enthält, aber durch die von den Tumorzellen abgegebenen Giftstoffe zur malignen Invasion vorbereitet ist".

SIEBECK schränkt die Indikation für die chemotherapeutische Behandlung von Lidtumoren ein auf

- a) Sitz am Lidwinkel, in der Nähe der Tränenröhrchen oder am Lidrand und
 - b) beginnende Tumorrezidive am Rand einer Bestrahlungsnarbe.
- Er behandelte 21 Patienten mit insgesamt 23 Tumoren, davon 17 mit E 39 und 6 mit E 39 solubile. 2 Nekrosen in unmittelbarer Umgebung und unterhalb der Injektionsstelle führt er auf die schlechtere Fixation des E 39 sol. im Gewebe zurück. Bei E 39 trat ein Rezidiv auf.

HEINRICH unternahm einen Behandlungsversuch mit E 39 bei einem ausgedehnten Tumor des Oberlides einer 72-jährigen Patientin. Da weder Einschmelzung noch narbige Abheilung eintraten, wurde die Geschwulst operativ entfernt. Histologisch fand sich ein Stachelzellkarzinom ohne regressive Veränderungen.

DERMATOLOGIE

In Anlehnung an die von PILLAT mitgeteilte Methode führte KOHLER bei 31 Patienten mit histologisch bestätigten Hautgeschwülsten (26 Basaliome, 4 Spinaliome und 1 Epithéliome mixte) eine Infiltrationsbehandlung mit E 39 (24 Fälle) und E 39 sol. (7 Fälle) durch. Je nach Größe, geweblicher Eigenart, Lokalisation und peritumoraler Reaktion des Tumors wurden Stärke und Zeitpunkt der Injektionen gewählt. Es waren Gesamtdosen zwischen 3 und 16 mg nötig. 3 Basaliome und 1 Spinaliom rezidierten und wurden von neuem sub- und intratumoral infiltrierte. Als Ursache vermutet KOHLER zu niedrige Gesamtdosis oder zu geringe Infiltrations-tiefe. Bei 18 Patienten trat in einer 1-2-jährigen Beobach-tungszeit kein Rezidiv auf, während über die restlichen 9 Fälle noch keine endgültigen Angaben gemacht werden konn-ten. E 39 und E 39 sol. erwiesen sich als gleich wirksam,

wobei die schlechtere Wasserlöslichkeit des E 39 bei der intratumoralen Injektion geradezu vorteilhaft ist, weil von dem depotartig im Gewebe fixierten Stoff über längere Zeit ein wirksamer Spiegel aufrechterhalten wird. KOHLER betrachtet die lokale Chemotherapie von Hauttumoren wegen der Einfachheit, Wirksamkeit und Ungefährlichkeit als eine Bereicherung zur bisher geübten Strahlen- und chirurgischen Behandlung.

Sehr viel weniger positiv beurteilt HORNSTEIN die lokale Injektionsbehandlung mit den modernen Zytostatika. Er weist auf unbefriedigende Erfahrungen hin, die an der Bonner Hautklinik bei 6 Patienten mit dieser Methode gemacht wurden. Bei 5 Basaliomen (davon 2 Rezidiven nach Röntgennahbestrahlung) und 1 Plattenepithelkarzinom wurden unter Lokalanästhesie durchschnittlich 3-4 mg (maximal 6 mg) E 39 sol. von der Seite aus circum- und intratumoral injiziert. Nach 10-12 Tagen erfolgte Reinjektion an anderer Stelle, insgesamt pro Tumor je nach Größe 17-36 mg. Ein Rezidiv wurde beobachtet. 5 Fälle erwiesen sich im histologischen Präparat als tumorzellfrei. Gemindert wird dieser therapeutische Erfolg durch Langwierigkeit und Schmerzhaftigkeit der Behandlung. Manchmal mußten heftige Entzündungsreaktionen mit Kortikosteroiden bekämpft werden. Auch kosmetisch waren die Ergebnisse der Strahlentherapie unterlegen. Diese negativen klinischen Beobachtungen dürften nach Auffassung HORNSTEINs kaum zu weiteren Versuchen Anregung geben.

Geringeres Gewicht haben Beobachtungen folgender Art: Nach KANTNER und Mitarb. führte eine 0,1-0,3 %ige E 39-Salbe bei 3 Spinaliomen des Kopfes zuvorübergehender Besserung und bei einem maligne entarteten Knoten bei Neurofibromatosis generalisata sogar zur Heilung.

Unter Lokalbehandlung mit 0,2 %iger Trenimon-Lösung sah PESCHKE bei einer histologisch gesicherten Mykosis fungoides mit flächenhaft infiltrierten Herden am Stamm, Extremitäten, Gesäß, Rücken und anderen Stellen deutliches Abblassen.

richtungweisend dagegen ist die kritische zusammenfassend
 Darstellung "Zur Anwendung cytostatischer Substanzen in
 der Dermatologie" von C.G. SCHIRREN (1964). Der Verfasser
 vertritt einen zurückhaltenden Standpunkt auf Grund ungün-
 stiger Erfahrungen speziell mit der lokalen Injektionsbehand-
 lung. In rund 50 Fällen von Präkanzerosen und flachen Ba-
 saliomen, aber auch mehreren Fällen von Mykosis fungoides
 war eine intratumorale Injektion von E 39 sol¹ oder Trenimon
 durchgeführt worden. Die Beurteilung stützt sich somit auf
 die bisher zahlenmäßig umfangreichste Patientengutgruppe.
 Zur Testung der Gewebsreaktion von Trenimon waren Mäuse-
 versuche angestellt worden. In vielen Fällen war trotz hoher
 lokaler Konzentration die cytostatische Wirkung so unge-
 nügend, daß die histologische Kontrolle nach äußerlicher
 Heilung völlig ungeschädigtes Tumorgewebe aufdeckte. Für
 den Patienten war die Therapie wegen starker örtlicher
 Schmerzen und heftiger Entzündungsreaktionen oft unerträglich.
 Er betont, daß es sich bei den auftretenden Nekrosen
 weniger um cytostatische als vielmehr um cytotoxische
 Effekte handelt.

c) HALS-NASEN-OHRENHEILKUNDE

Einer der frühesten Erfolgsberichte mit einem lokal angewandten Äthylenimin stammt von LOEBELL aus dem Gebiet der Otolaryngologie:

Ein großes inoperables und nicht mehr bestrahlbares Plattenepithelkarzinom des Kehlkopfes, das neben der Lufttröhre die Haut durchbgochen hatte, wurde durch Aufstreuen der Reinsubstanz des Präparates DD 0328, einem Vorläufer des "Bayer E 39" in Pulverform, klinisch geheilt und 3 Jahre beobachtet. Der Patient konnte seine Arbeit als Landwirt wieder aufnehmen.

BAUER veröffentlichte 1957 die Kasuistiken von 15 mit Zytostatika behandelten Kranken aus dem Gebiet der Otolaryngologie. E 39 wurde intravenös, peroral im Sinne einer Allgemeinbehandlung und lokal angewendet. Bei der Menzzahl kombinierte BAUER die lokale mit der intravenösen Applikation (6 Fälle) bzw. mit der Röntgenbestrahlung (5 Fälle).

Intratumoral wurden metastatische Lymphknotengeschwülste und die intrakanalikulären Ösophagus- und Bronchustumoren behandelt. Bei Geschwülsten, die der direkten intratumoralen Injektion nicht zugänglich sind, wurde mit einer entsprechend konstruierten Nadel mittels Endoskop injiziert. Bei intrakanalikulären Formen, die der Nadel unerreichbar sind und bei kachektischen Patienten, denen eine wiederholte Endoskopie unzumutbar war, wurde E 39 in Form der Schläuchelung zugeführt. In 1 Fall wurde das Operationsgebiet nach radikaler Entfernung des Tumors bepinselt.

Zusammenfassend führten diese verschiedenen Methoden zu folgendem Ergebnis:

Am wirkungsvollsten erwies sich die intratumorale Injektion. Während der Tumor zuerst schrumpft und die Schmerzen gleichzeitig nachlassen, treten nach wenigen Injektionen durch die Nekrotisierung des Tumors Schwellungen und damit Spannungsschmerzen auf. Durch Autointoxikation verschlechtert sich das Allgemeinbefinden und steigen die Leukozytenwerte an. Mit der chirurgischen Entfernung oder der spontanen Abstoßung der

oberflächlichen Nekrosen geht die Zahl der Leukozyten wieder zurück.

Die Schläuchelung und die Pinselung führten in den wenigen Fällen zu keinem Rückgang der Tumoren. BAUER macht die Wirkung dieser Methoden von der Oberflächenausdehnung und dem Grad der Exulzeration abhängig.

Die Kombination der lokalen Behandlung mit massiver Röntgenbestrahlung brachte bei einwandfrei inoperablen Kranken praktisch restloses Verschwinden des Tumors. Besonders günstig erwiesen sich für diese Behandlung intrakanalikulär und oberflächlich gelegene Tumoren.

BAUER hebt hervor, daß sich die gehemmten Karzinomzellen bei vorzeitigem Absetzen des Mittels besonders rasch vermehren. Nach dem Zerfall des Tumors muß die weitere Applikation intravenös oder peroral fortgesetzt werden.

Eine gleichzeitige intratumorale und intravenöse Behandlung mit E 39 sol. wandte GÜNTHER bei 4 inkurablen Fällen mit Plattenepithelkarzinom des Larynx an. Er beobachtete teilweise über 6 Monate reichende Rückbildung oberflächlicher Lymphknoten.

Die bei der Infiltrationsbehandlung mit zytostatischen Substanzen auftretende unspezifische toxische Nekrosereaktion soll nach LÜCKE durch einen Hyaluronidasezusatz vermeidbar sein. Eine Trenimon-Hyaluronidase-Lösung wurde an 2 Fällen aus dem laryngo-rhinologischen Gebiet erprobt.

d) GESICHTS-, MUND- und KIEFERBEREICH

Beschränkte Anwendung fand die intratumorale Anwendung von Trenimon auch im Kiefer- und Gesichtsbereich.

Bei oberflächlich liegenden Karzinomen der Mundhöhle, Nasenhöhle, der Speicheldrüsen oder der Lymphknoten sah OSTEN schnelle Einschmelzung. Er verwendete mit Erfolg passend gegossene Gelatineformen, in denen 0,5-1,0 mg Trenimon suspendiert waren und die bei Körpertemperatur langsam zerfließen, wenn sie auf den Tumor gebracht werden. Bei 4 Patienten mit Mundboden- bzw. Zungenkarzinomen mußte nach anfänglicher rascher Verkleinerung zusätzlich die intravenöse Therapie eingesetzt werden, weil sich auf der lokal behandelten Seite ein erhöhtes Wachstum in Richtung Mundboden entwickelte. Im ganzen wurden 5 Zungen-, 2 Mundboden- und 2 Parotismisch-tumoren lokal oder in Kombination mit intravenöser Injektion behandelt.

Nach SPIESSL bietet die intratumorale Trenimonapplikation bei Wangen-, Zungen- und Lippenkrebs eine gewisse Aussicht bei palliativer Anwendung und eignet sich gelegentlich zur Hemmung der Metastasierung in jenen Fällen, die einer Radikalooperation nicht sofort zugeführt werden können.

Leukämische Infiltrate der Mundhöhle behandelte EDLÉN erfolgreich durch Aufpinseln einer E 39-Lösung, welche die gleiche Konzentration wie zur intravenösen Applikation besaß.

GYNÄKOLOGIE

Angeregt durch die Erfolge PILLATS begann KNAUS im Jahre 1960, das leicht zugängliche Karzinom der Portio uteri mit E 39 zu behandeln. In Pulverform auf die maligne Erosion gestreut, wo es sich im Sekret des Tumors auflöst, entfaltet E 39 durch die hohe lokale Konzentration die beste Wirksamkeit.

Von 10 Fällen wurde bei 5 Frauen der Tumor zum Verschwinden gebracht und ein normales Schleimhautbild erzielt. Wie sich nach der Totaloperation herausstellte, saßen die restlichen Karzinome endozervikal, weshalb sie durch die örtliche Therapie nicht wirksam erreicht wurden.

Weitere 5 Fälle von Carcinoma colli uteri, die sich noch im Stadium I befanden, wurden allein mit den aus der folg. Tab. hervorgehenden Zytostatikagaben klinisch geheilt.

Fall	Behandl.zeit	intratumoral	intratumoral	intrazervikal	intravenös	peroral
1	5 Wochen	10mg E 39	400g Trenimon	5 x 10 mg E 39	4 x 200g Trenimon	
2	18 Tage	250mg E 39	800g Trenimon		40mg E 39 400g Trenimon	
3	2 Wochen	450 mg E 39	700g Trenimon			
4	8 Wochen			100mg E 39		500g Trenimon
5	3 Wochen			10 x 10 mg E 39		350g Trenimon

Zur Infiltration der Läsionen wurde E 39 in phys. NaCl-Lösung aufgenommen. Zur oberflächlichen lokalen Behandlung wurden für die Dauer von 6 Stunden mit E 39 getränkte Gazestreifen (10 mg in 2-4 Tropfen phys. NaCl-Lsg.) in den Zervikalkanal eingeführt und an die Erosion gepreßt. Bereits nach 24 Stunden waren Verkleinerung und Abblassen fast stets feststellbar. Wegen der Gefahr der Verätzung mit dem hochkonzentrierten Stoff muß die gesunde Schleimhaut mit einem Salbenstreifen geschützt werden.

KNAUS vertritt auf Grund seiner Erfolge die Auffassung, daß alle noch oberflächlich lokalisierten und insbesondere die präinvasiven Karzinome an der Portio uteri nicht mehr wie früher bestrahlt und operiert zu werden brauchen, sondern in einfacher Weise mit E 39 und Trenimon zur Ausheilung gebracht werden können.

Bei Kollumkarzinomen der Gruppe I, die mit 0,2 mg Trenimon lokal infiltriert und zusätzlich 5 mal mit einem 0,2 mg Trenimon enthaltenden Tampon bedeckt worden waren, fand ALBERS nach der 2-4 Wochen später durchgeführten Radikalooperation histologisch geringen Zellerfall, verklumpte Mitosen und teilweise erhebliche Bindegewebeinschlüsse.

MIESIEWICZ berichtet über insgesamt 11 Patientinnen mit Erosionen des vaginalen Uterusabschnittes, die ambulant mit lokalen Injektionen und durch Auflegen von Tampons behandelt wurden. Die Gesamtdosis von 2 mg wurde auf 10 Einzelgaben von 200 γ aufgeteilt. Bei 8 Fällen, die zytologisch und histologisch keine paratypischen Veränderungen mehr aufwiesen, wurde die Schleimhauterosion durch Elektrokoagulation zerstört. 1 Erosion wurde operativ entfernt. 2 Patientinnen, die ohne Erfolg lokal behandelt worden waren, standen noch unter Beobachtung.

Unter der lokalen Trenimonbehandlung säuberte sich der Vaginalabschnitt, stießen sich grauweiße Gewebstückchen ab und ließ die Blutungstendenz der Erosionsstellen nach. Zytologisch ließ sich Zellverdickung, Auftreten von Vakuolen im Plasma und von Chromatinkörnchen im Kern, Hervortreten der Kernmembran bei gleichzeitigem Verwischen der Zellgrenzflächen beobachten. Schließlich verwischte sich die Form der Kerne auch, weil eine völlige Homogenisierung der Gewebe erfolgt war. Die Zellen der obersten Schicht waren relativ selten verändert.

Unter 6 intratumoral behandelten gynäkologischen Fällen hebt WEGHAUPT ein lokal mit E 39 behandeltes Vulvakarzinom hervor, das sich nach der Injektionsbehandlung abstieß und zart vernarbte. Bei dieser Patientin hatte die Elektrokoagulation wegen interner Kontraindikation unterbleiben müssen.

Auch SCHULZ-FINCKE beobachtete bei einem Vulvakarzinom mit Oberschenkelmetastase durch die intratumorale Gabe von 200 γ Trenimon eine Einschmelzung. Nach der 5. Injektion mußte die Behandlung jedoch wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden.

Als weitere Möglichkeit der lokalen Applikation auf gynäkologischem Gebiet sei die Injektionsbehandlung solider oder zystischer Tumoren per vaginam erwähnt.

HUSSLEIN sah Verkleinerung von inoperablen Ovarialkarzinomen durch intratumorale Zytostatikatherapie.

Bei einzelnen Fällen unter insgesamt 21 Patientinnen mit Uterus-, Ovarial- und Mammakarzinomen verwandte KRATZSCH teilweise die lokale Infiltrationmethode. Bei entsprechend zugänglichen Tumoren können Besserungen erzielt werden.

In der Gynäkologie ist die von WOLF und GERLICH 1956 angegebene Methode der intraperitonealen und -pleuralen Applikation von E 39 vor allem bei den relativ schnell metastasierenden Tumoren des Ovars und der Tube indiziert, welche in späteren Stadien meist zu karzinomatösen Peritoneal- und Pleuraergüssen führen.

Nach Punktion von Pleuraraum und Bauchhöhle werden durchschnittlich 50-80 bzw. 100-150 mg E 39, aufgenommen in entsprechenden Mengen Lösungsmittel, instilliert. Allerdings nimmt des Aszites durch die Verwendung von E 39 eine zähe Konsistenz an, so daß die Gewinnung bei der zweiten oder dritten Punktion erschwert ist.

KIESLING sah bei keiner der so behandelten Frauen im ersten Halbjahr von neuem einen Erguß entstehen und betrachtet dies als einen Beweis für die ausgezeichnete lokale Wirkung des diffus verteilten E 39. Örtliche pleurale bzw. peritoneale Reaktionen und Beeinträchtigung der Hämatopoese sind als Zeichen des zytostatischen Effektes zu werten.

Von 1957 bis 1961 führte WEGHAUPT bei 85 Patientinnen die intrakavitäre Behandlung mit E 39 durch und konnte selbst Frauen mit größeren Tumorrezidiven im Abdomen vorübergehend von ihrem Aszites befreien. Er weist auf die Erfahrung hin, daß "ein Versiegen von Aszites und Pleuraergüssen, gemeinsam mit einer erheblichen Schmerzlinderung, von den Patienten als beginnende Heilung empfunden werde und deshalb auch von psychischer Bedeutung sei".

Die Hebung des subjektiven und objektiven Allgemeinbefindens in fortgeschrittenen Fällen von Ovarialkarzinomen durch die erfolgreiche chemotherapeutische Aszitesbekämpfung betonen gleichfalls BUTTENBERG und TÄGER. Sie nahmen bei drei 70-80 jährigen Patientinnen mit ausgedehnten Konglomerattumoren im Unterbauch, deren Allgemeinzustand keine Protelaparotomie erlaubte, eine 2-5 malige Aszitespunktion vor und instillierten jeweils 0,2 mg Trenimon intraperitoneal, worauf die Aszitesbildung sistierte. Die weitere Medikation erfolgte auf i. v. und peroralem Weg. Während einer 2-, 3- und 6-monatigen Beobachtungszeit wurde bei gleichbleibendem Allgemeinzustand keine Tumorvergrößerung bemerkt.

Bei einem Ovarialkarzinom, das ein Jahr vorher bestrahlt worden war, brachte die kombinierte Gabe von jeweils 0,2 mg Trenimon intrapleurale bzw. intravenös bis zu einer Gesamtdosis von 4,2 mg einen rechtsseitig bestehenden Pleuraerguß zum Verschwinden. Der nach einem halben Jahr auf der Gegenseite auftretenden Erguß wurde mit gleicher Methode behandelt. Die zytologische Untersuchung des sedimentierten Punktes ergab nach 0,2 mg i.v. und 0,4 mg intrapleurale eine Vakuolenbildung in Kern und Protoplasma, sowie Verklumpung einzelner Kerne. Die zusätzliche Therapie mit Prednisolon, Testosteron und Primobolan neben der zytostatischen Behandlung erlaubt keine exakte Beurteilung der einzelnen Maßnahmen.

Durch die kombinierte intravenöse und lokale Trenimonbehandlung erzielte FRANZ bei Mammakarzinomen, Uterusmalignomen und fortgeschrittenen Adnexblastomen eindrucksvolle Besserung.

SCHNÄHL u. Mitarb. erreichten im Tierversuch durch die Kombination von Operation und Chemotherapie wesentlich bessere Heilungserfolge als mit einer der beiden Behandlungsformen allein.

Mit Recht stellte daher DOMASK die Forderung auf, daß jede Probe-excision oder Operation eines malignen Tumors unter zytostatischem Schutz erfolgen soll. Nach Möglichkeit soll der Tumor präoperativ lokal umspritzt werden, um eine Ausschwemmung zu verhüten.

Die bei gynäkologischen Operationen in die freie Bauchhöhle ausgeschwemmten Tumorzellen werden durch die direkte intra-

peritoneale Verabreichung bekämpft (NOBEL), nachdem z. B. beim Ovarialkarzinom die geforderte lokale Vorbereitung nicht möglich ist.

KNAUS empfiehlt, jede andere Behandlung des fortgeschrittenen Carcinoma colli uteri mit der Chemotherapie zu kombinieren, d. h. vor, während und nach der Radikaloperation oder der Bestrahlung eine lokale, intravenöse oder orale Behandlung mit E 39 oder Trenimon durchzuführen.

Einen bemerkenswerten Erfolg mit dieser kombinierten chirurgischen, radio- und chemotherapeutischen Behandlung erzielte KNAUS bei einem histologisch gesicherten Dünndarmkarzinom mit Metastasen im Netz, im benachbarten Peritoneum parietale und in der Scheide. Die Patientin erhielt insgesamt lokale Gaben von 180 mg E 39 und 200 mg Trenimon, neben tägl. 3 Wochen lang 10 mg E 39 peroral und insgesamt 625 mg Testoviron.

Die Kontrolluntersuchung nach 4 Wochen ergab einen Tumorrückgang und bei der Probeexcision aus der Scheide nach weiteren 2 Monaten fand man am Tumorort noch chronisch entzündliches Gewebe. Dem histologischen Bild, dem Allgemeinbefinden und dem klinischen Befund nach wird von einer Heilung gesprochen.

Seit dem Jahre 1950 etwa sind in Amerika Verfahren zur Erhöhung der Zytostatikakonzentration im arteriellen Gefäßgebiet des weiblichen Genitalkarzinoms entwickelt worden. KLOPP u. Mitarb. haben zur zytostatischen Behandlung der Uterus- und Vaginalkarzinome einen Katheter von der A. femoralis profunda bis zur Aorta abdominalis hochgeschoben. SPECHTER sah mit dieser Methode bei lokalen und parametranen Rezidiven in 6 Fällen schon nach 1 bis 2 Wochen erstaunliche Besserungen. Wegen Auftretens von Embolien und septischer Thrombosen mußte diese Applikationsart wieder verlassen werden.

JUNGHANS u. Mitarb. arbeiteten eine ähnliche Methode zur Lokalisation der Wirkung auf den Tumor und zur Verringerung des Risikos einer Schädigung gesunder Organe aus. Sie infundierten über 4 Tage bei 4 Patientinnen mit Carcinoma colli uteri und 1 Fall mit Vaginalkarzinom tägl. 0,6 mg Trenimon

in die A. hypogastrica. Vorübergehenden Besserungen stehen leider Komplikationen gegenüber. Die Schwierigkeiten sind technischer Art. In 2 Fällen wurde die Implantationsstelle des Katheters undicht, in anderen Fällen kam es zur Gewebse nekrose und Abszess, weil das Pharmakon neben die Arterie floß.

Die regionale Chemotherapie von Tumoren mit intraarterieller Dauerinfusion nach der Methode von SULLIVAN (1959), mit der man mit Trenimon einen signifikanten Anstieg des chemotherapeutischen Indexes gegenüber dem bei der intravenösen Anwendung erhält, überschreitet die Bedingungen einer nur lokalen Applikationsweise.

Histologische Studien über lokal mit zytostatischen Substanzen behandelte Karzinome auf gynäkologischem Gebiet unternahmen STEIGLEDER (1957) und WALZ (1959).

STEIGLEDER wies bei einem verhornenden Plattenepithelkarzinom des Collum uteri mit Hautmetastasen, das lokal, intravenös und kombiniert mit E 39 behandelt worden war, mit histologischen und histochemischen Methoden Rückbildung der Metastasen u. Neubildung kollagenen Bindegewebes mit reichlich silberimprägnierten Fasern nach. Die Tumorzellen zeigten fettige Degeneration, Riesenzellbildung und pathologische Verhornung, die histochemisch durch den SH-Gruppenreichtum und die positive PAS-Reaktion nachweisbar ist. Wenn auch der Primärtumor in einem exzidierten Teilstück nur wenig beeinflußt schien, so beweist doch die Rückbildung der kutanen Metastasen die Befunde DOMAGKS.

WALZ stellte an 2 herausgegriffenen Portiokarzinomen eine vergleichende histologische Untersuchung an. Vor Behandlungsbeginn wurde Material zum Vergleich mit dem postoperativen Präparat entnommen. Beide Karzinome waren 6 Tage lang täglich mit 10 mg E 39 an mehreren Stellen intratumoral behandelt worden. Je nach der histologischen Struktur wird eine unterschiedliche Reaktionsweise deutlich. Es handelte sich einmal um ein exophytisch wachsendes, kleinzelliges, ziemlich unreifes Plattenepithelkarzinom im Stadium I und zum anderen

um ein vorwiegend endophytisch wachsendes, ulzeriertes, ausgereiftes Plattenepithelkarzinom mit beginnender Verhornung.

Die histologische Untersuchung nach der Radikaloperation ergab:

a) beim unreifen Plattenepithelkarzinom:

Völlige Nekrose des Karzinomgewebes an vielen Stellen, Struktur der Zellverbände noch sichtbar, jedoch keine aktiven Karzinomzellen mehr vorhanden, an anderen Stellen Karzinom noch intakt, aber überwiegend Nekrosen

b) beim ausgereiften Plattenepithelkarzinom:

Karzinomzellen mit degenerativen Veränderungen, Vakuolisierung des Protoplasmas, Kerne mit wirrer Struktur und bizzaren Formen

c) bei den Fällen war das Bindegewebe dichter geworden im Sinne einer beginnenden Fibrose wie sie DOMAGK beschrieben hat.

Auffallend ist, daß beim ausgereiften Plattenepithelkarzinom der Portio keine Nekrose, sondern lediglich Degenerationserscheinungen beobachtet wurden. Die Untersuchungen bestätigen die Erfahrung bei der Strahlentherapie, daß unreife Formen rascher als die histologisch reiferen ansprechen.

f) UROLOGIE

Nach einem Hinweis auf teilweise gute Erfolge mit lokaler intratumoraler E 39-Gabe von SCHENBAUER führte RUMELHARDT gemeinsam mit HERBICH eine zytostatische Lokalbehandlung von Blasenkarzinomen durch. Von 4 Fällen waren 3 zu Beginn der Behandlung therapeutisch unbeeinflussbar.

RUMELHARDT fixierte die Nadel an einem Ureterenkatheter und injizierte in einer Sitzung 20-30 mg. Schon nach 100-150 mg kam es bei allen Patienten zur Nekrosebildung und zur deutlichen Verkleinerung des Tumors. Mit Ausnahme eines Falles rief die intratumorale E 39-Applikation keine leukopenischen Zustände hervor.

Zur Verdeutlichung der beschriebenen Behandlung seien diese Fälle kurz skizziert.

1. Fall:

Der 83-jährige Mann mit daumenendgliedgroßem, maligne degeneriertem Papillom der Blasen hinterwand erhält innerhalb 4 Wochen 250 mg E 39 intratumoral. Es tritt eine makroskopisch scharf umschriebene Nekrose ein, die bis zur äußeren Muskelschicht der Blasenwand reicht. Vollständiger Zerfall des Papilloms. Tumorzellen sind nach HERBICH mit Sicherheit nicht feststellbar. Bei der Sektion finden sich in der Harnblase zerfallene Gewebsmassen.

2. Fall:

56-jähriger Mann mit solidem, polymorphzelligem Blasenkarzinom. Blasenresektion mit anschließender Röntgenbestrahlung vor 1 1/2 Jahren. Rezidiv an der Resektionsstelle röntgenrefraktär. Nach lokaler E 39-Behandlung mit 150 mg sind cystoskopisch kein Tumor, aber ausgedehnte Nekrosen feststellbar. Exitus nach Peritonitis. Autopsie: Blasen hinterwand zerstört, linsengroße Perforationslücke. Histologisch stellt HOLZNER starke Polymorphie der Kerne, Riesenkernbildungen und Nekrosen fest.

3. Fall:

78-jährige Frau mit pflaumengroßem, breitbasigem, solidem Karzinom der Blasen hinterwand. 210 mg E 39 intratumoral. Tod an allgemeiner Kachexie. Autopsisch sind Tumorreste vorhanden.

4. Fall:

67-jähriger Mann mit polymorphzelligem, papillärem, kirsch-großem Neoplasma der Blasenhinterwand. Behandlung mit 270 mg E 39 intratumoral. Cystoskopische Kontrolle ergibt flache, kleinnagelgroße, scharf begrenzte Nekrose und diffuse Cystitis. Der Tumor wurde total nekrotisch, stieß sich allmählich ab und war cystoskopisch nicht mehr nachweisbar. 4 Monate ohne Rezidiv beobachtet.

Zur gleichen Zeit berichtete Hawlich über die lokale Anwendung von E 39 bei 10 Patienten. Darunter waren 7 histologisch verifizierte Blasenkarzinome, bei denen eine partielle oder radikale Resektion aus operationstechnischen oder aus Altersgründen unterbleiben mußte. Mit Hilfe eines Operationscystoskops injizierte Hawlich in flächenhafte Karzinome 20 -30 mg E 39 (1 Ampulle in insgesamt 2-4 ccm Alkohol und Aqua dest. gelöst) und bei vorspringenden Tumoren die gleiche Menge auf 5-10 ccm Lösungsmittel. Bei der Deponierung der Lösung wurde zur gleichmäßigen Verteilung an verschiedenen Stellen eingestochen. Hervorzuheben sind außer guter Verträglichkeit und Gewichtszunahme die "Stabilisierung des Tumorgeschehens" und die Besserung der Tenesmen. Histologisch fanden sich in einem Fall in der Tiefe viele von Tumor freie Stellen (vermutlich in der Nähe der Stichkanäle), aber auch von Tumorzellen völlig ausgefüllte Lymphgefäße.

Bibus warnt auf Grund seiner Erfahrungen an 9 teils lokal oder intravenös, teils kombiniert mit E 39 behandelten Blasenkarzinomen vor übertriebenen Hoffnungen. Er tritt für eine örtliche Verabfolgung des Medikamentes zur Vernichtung einzelner nach der Radikaloperation übrig gebliebener oder versprengter Zelleinheiten im Sinne einer Rezidivprophylaxe ein.

Einen ähnlichen Weg beschritten Sievers und Marzoli mit folgender Kombinationsbehandlung, die sie bei 27 Blasenkarzinomen durchführten:

1. Elektrokoagulation des Tumors in 4wöchigen Abständen
2. Intratumorale Injektionen von "Bayer E 39" (10-40 mg)
3. Gabe des Antimetaboliten DG 428 (3 mal tgl. 1 Tabl.)

23 Fälle waren histologisch gesichert, bei 4 Fällen war die Diagnose histologisch fraglich, aber klinisch eindeutig. Innerhalb 2 Jahren verstarben 7 Patienten an Urämie und Metastasenbildung, bei 3 weiteren konnte keine Tumorbefruchtung beobachtet werden. Bei 17 Fällen verschwanden die Symptome (cystitische Beschwerden und Blasenentzündungen) vollständig, jedoch nur bei 6 fand sich cystoskopisch eine Tumorrückbildung. Bei den übrigen 11 Fällen trat lediglich eine "Hemmung des Karzinomwachstums" ein. Es konnten keine kennzeichnenden Veränderungen im Karzinomgewebe bei der histologischen Untersuchung durch Holzner festgestellt werden.

Sachse versucht das Resultat bei der intratumoralen Injektionsbehandlung des Blasenkarzinoms mit E 39 durch histologische Untersuchung und Berücksichtigung der Spätergebnisse zu objektivieren. Er führte die intratumorale Injektion mit einer Spezialkanüle, einem Zusatzgerät des Elektrospektroskopes von Heynemann, durch und verteilte pro Sitzung 10 mg E 39, gelöst in 5 ml Aqua dest., in kleinen Portionen von 0,3 - 0,5 ml gleichmäßig bis zu einer Tiefe von 2 cm im Tumor. Bei keinem seiner 4 Fälle konnte er einen befriedigenden therapeutischen Effekt feststellen. Nach der Behandlung mit E 39 kam es in 1 Fall zu heftigen Blasenentzündungen, in 2 Fällen zu schwer stillbaren Blutungen und im 4. Fall zu einer tödlichen Blutung. Bei allen Fällen waren hochgradige Entzündungszustände auf der gesamten Blasen Schleimhaut eingetreten. E 39 führte zur Nekrose auch des bei der Infiltration mitbetroffenen Blasengewebes, während das nicht unmittelbar infiltrierte Tumorgewebe unbeeinflusst blieb. Keine der von Domagk beschriebenen Effekte wie Bindegewebsvermehrung, Verfettung, Vakuolisierung der Tumorzellen mit Bildung von enormen und bizzar geformten Riesenkernen waren vorhanden. Typisch waren "Nekrosen neben normalem Tumorgewebe".

CHIRURGIE

In der Chirurgie kann die prä-, intra- und postoperative lokale Anwendung zytostatischer Substanzen den Operationserfolg verbessern.

Die von DOMAGK empfohlene präoperative Umspritzung des Tumors zur Zerstörung der Tumorzellen in den Randzonen wurde bereits zitiert.

Während der Operation wird nach Entfernung des Primärtumors eine direkte Injektion in isolierte Drüsen- und Knochenmetastasen mit Erfolg vorgenommen (RITTER und BEDAGHT).

Selbst bei Probelaaparotomie ist eine intrametastatische Applikation z. B. in die Lebermetastasen eines Magenkarzinoms (PAHLKE) möglich.

Nach KRETZ empfiehlt sich nach Geschwulstentfernung die Spülung der Wundfläche mit einem Zytostatikum.

Falls nur teilreseziert wurde, bietet sich die Möglichkeit einer postoperativen Umspritzung der Wundränder (ROTHAUG). In zurückgelassenen Tumorreste sollte (inoperable, mehrkammerige, zystische Geschwülste ausgenommen) wegen der toxischen Belastung des Organismus durch größere intraperitoneale Nekrosenmassen nicht injiziert werden (KIESLING).

Für wiederholte Spülungen bei inoperablen Blastomen des Brust- oder Bauchraumes kann gegebenenfalls ein Drain (Polyvinylkatheter) in der Thoraxhöhle (ADELBERGER) oder im Abdomen (FRANZ und HEYN; KRATZSCH) liegen bleiben.

Schließlich gehört auch die Perfusionsmethode in den Bereich der lokalen zytostatischen Behandlung innerhalb der Chirurgie. Es eignen sich nur einzelne Tumorformen. Die intraarterielle Infusion bei Karzinomen der Beckenorgane wurde schon als lokale zytostatische Maßnahme auf gynäkologischem Gebiet genannt.

h) NEUROLOGIE

Der lokalen Anwendung von Cytostatica bei menschlichen Hirntumoren durch HEPPNER, DIEMATH und JÄHNER gingen die Erprobung von E 39 sol. an Glioblastomkulturen durch KERSTING und die Testung des Mittels an den Gehirnen und Liquorräumen von 15 Meerschweinchen durch DIEMATH voraus. Es ergaben sich Wachstumshemmung in vitro und Reizlosigkeit in vivo.

Die Allgemeinbehandlung neuroepithelialer Hirngeschwülste mit E 39 sol. und Endoxan und die Nachbehandlung mit DG 428 hatten im Vergleich zur üblichen chirurgischen Methode keine Lebensverlängerung herbeiführen können, wenn auch postoperativ aufgetretene extrameningeale Lymphknotenmetastasen zurückgegangen waren (HEPPNER u. Mitarb. 1961).

Während sich zurückgebliebene Hirntumorreste mit dem Cytostaticum infiltrieren lassen, nehmen die Fasern der gesunden Hirnsubstanz die Lösung nicht auf, sondern weichen auseinander. HEPPNER u. Mitarb. arbeiteten folgende Hilfsmethode zur örtlichen Bindung der Substanz aus: Nach totaler Entfernung des Blastoms und sorgfältiger Blutstillung wird ein mit E 39 sol. getränkter Gelatineschwamm (Sponzostan in Plattenform) in die Hirnwunde eingelegt. Zusätzlich wurde früher die Resektionsstelle mit einem Thrombin-Plasmagemisch (Fibrinospray "Roche"), das 5 bis 10 mg E 39 sol. enthielt, besprüht. Das Operationsfeld wird wie üblich verschlossen. In der Regel wird anschließend eine längere allgemeine cytostatische Therapie durchgeführt. In dieser Weise wurden 19 Glioblastom- und 2 Medulloblastomträger behandelt. Die Nachuntersuchung brachte keine Schwammreste ans Licht, lediglich in manchen Fällen Gliaarben oder mit Arachnoendothel überzogene Flächen. Der Gelatineschwamm und das in ihm deponierte Mittel werden demnach allmählich von der Umgebung aufgenommen.

III. ANTIMETABOLITE

Bei parenteraler Anwendung von Antimetaboliten wurden günstige Wirkungen selten gesehen, bevor nicht auch toxische Allgemeinreaktionen auftraten. Um diese systematischen Schädigungen einzuschränken, wurden Antimetabolite örtlich appliziert. Die Erfahrungen mit lokaler Anwendung beruhen auf einer noch sehr kleinen Zahl von Versuchen. Die wachstumshemmende Wirkung einiger Antimetabolite bei lokaler Applikation wurde nach orientierenden Tierversuchen auch am Menschen erprobt. Subkutane Injektionen beim Kaninchen verhindern das Nachwachsen ausgerupfter Haare. Unter einem Verband mit 5 %iger Fluoruracilsalbe flachten psoriatische Herde bei 4 von 6 Patienten ab. 1 Rezidiv trat auf. Bei Methotrexate fehlten diese Effekte (NURSE). Mit 20 %iger 5-Fluoruracilsalbe gelang es KLEIN, ein Keratoakanthom ohne Schädigung der umgebenden Haut zum Zerfall zu bringen.

Versuchsweise wurde 20 %ige 5-Fluoruracilsalbe bei ausgedehnten Lichtschäden der Haut, Basaliomen des Gesichtes, des Nackens und des Handrückens 4 Wochen lang verwendet. Zahlreiche Keratosen verschwanden, während mehrere Basaliome unverändert blieben. Nach 2 Monaten traten Rezidive auf (DILLHAHA u. Mitarb.)

Unter 7 Patienten mit multiplen Basaliomen, die intravenös mit Methotrexate behandelt wurden, erhielt 1 Patient zusätzlich eine intratumorale Injektion, um die lokale Wirksamkeit der Substanz zu prüfen (VAN SCOTT).

Belisario erprobte die Kombination einer 0,5 %igen Colcemid- mit einer 0,5 %igen Methotrexatesalbe an Präkanzerosen und

flachen Basaliomen. Die Erfolge waren mit Colcemid allein zwar ebenso gut, aber für den Patienten schien die kombinierte Salbe angenehmer zu sein.

SCHIRREN konnte in Parallelversuchen mit 0,5 %iger Colcemid- und 20 %iger 5-Fluoruracilsalbe an flachen Basaliomen und Präkanzerosen keine Unterschiede in der Wirkung feststellen. Beide Salben müssen über viele Wochen appliziert werden, um bleibende Erfolge zu erzielen.

Bei 21 inkurablen Patienten, unter denen sich eine größere Zahl mit lokalisierten Kopf- und Halstumorenbefand, führte TARR eine intraarterielle Dauerinfusion mit 5-Fluoruracil durch. Wegen zu starker lokaler toxischer Wirkung am katheterisierten Gefäß mußten die Versuche nach einer Gesamtdosis von 5 - 8 g abgebrochen werden. Bei den meisten dieser hoffnungslosen Fälle wurde objektiv Tumorrückgang festgestellt. Systematische Schädigungen waren gering.

Zu kurze Beobachtungszeit erlaubte noch keine endgültige Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit von 5-Fluoruracil.

E. Diskussion

Für die direkte Applikation von Cytostatica bieten sich Salben, Pulver, Lösungen und die örtliche Injektion an. Bei den einzelnen Substanzen haben sich bestimmte Applikationsarten besonders bewährt. So werden Colchicin und Antimetabolite fast ausschließlich in Salbenform, Podophyllin als Lösung aufgetragen, die Aethylenimine vornehmlich zur intratumoralen Injektion verwandt; in manchen Fällen bewähren sich bei jenen Pulver oder getränkte Streifen.

Für die lokale Behandlung von Hauttumoren mit Colchicin lassen sich zusammenfassend folgende Gesichtspunkte herausstellen:

Die Wirkung einer Colchicinsalbe bleibt auf die obersten Hautschichten beschränkt. Tiefer liegende Tumorzellen werden nicht erreicht. Eine Schädigung des Gesamtorganismus kann damit nicht eintreten. Versuche, das Mittel auf iontophoretischem Wege in tiefere Schichten zu transportieren, ergeben keine günstigeren Ergebnisse als die einfache Salbentherapie. Die intratumorale Injektion gestattet keine regelmäßige Verteilung im Gewebe und kann durch Resorption zu toxischen Reaktionen führen. Bei Applikation von Colchicin in Form feuchter Umschläge wird die Substanz zu langsam und in ungenügender Menge von der Haut resorbiert. Wie aus den Arbeiten der letzten Jahre übereinstimmend hervorgeht, hat sich eine 0,5 % ige Colcemidsalbe am besten

bewährt. 1 %ige Colcemidsalbe reizt die gesunde Haut wesentlich stärker, steigert aber die Wirkung auf das Tumorgewebe nicht entsprechend. Spezielle Salbenzubereitungen mit resorptionsfördernden Stoffen dürften keinen entscheidenden Einfluß auf die therapeutischen Resultate haben. Reine Vaseline hat sich sehr gut bewährt. Die ungenügende Penetrationskraft von Colchicin erlaubt nur die Behandlung von oberflächlichen Basaliomen und Präkanzerosen. Spinaliome können nur selten durch Salbenbehandlung günstig beeinflußt werden. Plattenepithelkarzinome stellen eine Kontraindikation dar. Bei Hauttumoren und Präkanzerosen sollte Colchicinsalbe 1 - 2 mal täglich frisch aufgetragen werden und trotz exsudativer und erosiver Reaktion möglichst lange weiterappliziert werden. Je länger die Behandlungszeit, desto größer die Heilungsaussichten. Schirren beobachtete bei 5-wöchiger Applikation noch 25 %, nach einer Behandlungszeit von 6 Wochen 10 % Rezidive. Nach 8 Wochen waren Rezidive nur noch sehr selten. Desinfizierende und antibiotische Salben beschleunigen die Abheilung der Erosion. Histologische Kontrolle der Wirkung nach klinischer Heilung ist unumgänglich, da sich in vielen Fällen noch Krebszellen nachweisen lassen. Wenn ein Rezidiv auf zu kurze Behandlungszeit zurückzuführen ist, kann die Salbenbehandlung wiederholt werden. In einer von H. Fischer aus dem Schrifttum zusammengestellten Tabelle über die Ergebnisse mit der lokalen Colchicin- oder Colcemidsalbenbehandlung ergibt sich bei Basaliomen und Präkanzerosen eine Heilungsquote von nur 64 %.

Belisario errechnete ebenfalls nur 68 % Erfolge. Wermel und Kramorenko dagegen erzielten mit über 90 % Heilungen bei flachen Hautkrebsen die besten Ergebnisse. Schramrenko und Musin erreichten 85 % bzw. 87 %.

Diese Zahlen müssen mit Zurückhaltung bewertet werden, da den einzelnen Angaben verschiedene Beobachtungszeiten zugrunde liegen. Durchschnittlich ist mit einer Rezidivquote von etwa 20 % zu rechnen.

Ein großer Nachteil der Methode liegt in der Langwierigkeit der Behandlung. Die kosmetischen Ergebnisse sind oft günstig. Vergleicht man die Heilungsziffern nach lokaler Colchicinbehandlung (80 %) mit den Erfolgen der Strahlentherapie und Operation (95 %) und bedenkt man die Langwierigkeit der Salbenbehandlung, kann man nicht dafür eintreten, die Colcemidsalbenbehandlung an die Stelle der klassischen Methoden treten zu lassen. Weiterhin ist zu bedenken, daß die histologische Untersuchung der excidierten Narben trotz klinischer Heilung noch Krebszellen aufdecken kann, woraus die Gefahren des Verfahrens hervorgehen.

Für die lokale Podophyllinanwendung ergeben sich aus dem Schrifttum zusammenfassend folgende Erfahrungen:

Das zentrale Problem ist die ungenügende Tiefenwirkung des Podophyllin. Am besten bewährt hat sich noch eine 10 - 25 %ige Lösung von Podophyllin in 95 %igem Alkohol. Unterstützende Maßnahmen wie Verbände mit Podophyllinlösung oder oberflächliche Curettage verbessern die Tiefenwirkung. Alte Salbenbeläge, Sekrete und nekrotisches Gewebe müssen vor jeder erneuten Applikation gründlich entfernt werden. Außerdem

hängt der Erfolg weniger von der Anwendungsform der Substanz oder sonstigen Umständen als von der Gründlichkeit der Behandlungsweise ab. Den entscheidenden Einfluß hat bei Beachtung der geforderten Maßnahmen letztlich die Häufigkeit der Behandlung. Hier differieren die Angaben wohl am meisten, woraus aber auch die sich teilweise widersprechenden Beurteilungen der Podophyllintherapie zu erklären sind.

Einschränkend muß gesagt werden, daß die Erfolge in großem Umfang nur Scheinerfolge sind, da die histologische Untersuchung immer wieder Tumorreste aufdeckt. Podophyllin ist in seiner Wirkung schwächer als Colchicin und hat sich für die lokale Hautkrebsbehandlung nicht durchsetzen können. Einigermmaßen günstig können Basaliome beeinflußt werden. Die gegenüber der Colchicinbehandlung schlechteren Ergebnisse bei Hautkrebsen dürften auf der unterschiedlichen Toxizität der Substanzen beruhen.

Die bisherigen Erfahrungen in der lokalen Behandlung mit Antimetaboliten sind gering und beschränken sich eigentlich auf die Anwendung von Salben. Dabei können mit 20 %iger 5-Fluoruracilsalbe etwa die gleichen Wirkungen wie mit einer 0,5 %igen Colcemidsalbe erzielt werden. Es dürfen also nur bei flachen Basaliomen und Präkanzerosen Erfolge erwartet werden.

Die außerordentlich guten Resultate, die bei der Erprobung mit Aethylenimin an Gewebekulturen gesehen wurden, dürften der Anlaß gewesen sein, daß in den letzten Jahren Versuche mit E 39 und Trenimon in größerem Umfang auf fast allen klinischen Fachgebieten durchgeführt wurden.

Wie Tierversuche ergaben, ist Trenimon durch seine rasche Wirksamkeit für die lokale Behandlung therapieresistenter Tumoren besonders geeignet. Bei lokaler Applikation des Medikamentes waren signifikant mehr überlebende tumorfreie Tiere feststellbar als nach allgemeiner Anwendung.

Ausgehend von den überraschend guten Erfolgen mit der intra-tumoralen Applikation von E 39 bei Lidrandkarzinomen lag es nahe, auch bei Tumoren der Haut, bei gut zugänglichen Tumoren besonders aus dem Gebiet der Gynäkologie, Urologie diese Methode zu erproben. Daß es sich hierbei um Versuche handeln muß, wird klar, wenn man die besonders günstigen Voraussetzungen bei Lidrandtumoren den meist weit fortgeschrittenen Malignomen anderer Organe gegenüberstellt.

Weiterhin war zu bedenken, daß flache Basaliome und Präkanzerosen schon mit länger bekannten Cytostatika wie Colchicin und Podophyllin erfolgreich behandelt wurden, während bei anderen Tumoren keine Erfolge bekannt sind. Übertriebene Hoffnungen durften in die Aethylenimine also nicht gesetzt werden. Mit operativen und radiologischen Methoden werden bei Basaliomen und Plattenepithelkrebsen in 95 % aller Fälle bleibende Heilungen erzielt. Angesichts dieser Erfolge stellt sich die Frage nach der Notwendigkeit einer chemotherapeutischen Behandlung solcher Hauttumoren. Nun bietet die Haut als Oberflächenorgan eine therapeutische Möglichkeit, die den sonstigen klinischen Fächern meist verwehrt ist: die direkte Applikation des Cytostaticums. Daß es sich dann hierbei um Versuche handelt, nur um auf dem Weg der Krebsbekämpfung weiterzukommen, muß sich jeder vor Augen halten, des sich mit dem Problem der Krebsbekämpfung auseinander-

setzt. Die Dermatologie nimmt hier eine Sonderstellung ein, da die Kontrolle jederzeit möglich ist.

Mit E 39 und Trenimon wurden Erfolge erzielt. Die Behandlung wurde fast durchwegs als intratumorale Injektion durchgeführt. Die Angaben der Gesamtdosis bei intratumoraler Gabe schwanken zwischen 3 - 16 mg und 17 - 36 mg E 39.

Es wird von Bereicherung, daneben von unbedingtem Unterlegen sein der Chemotherapie gegenüber der Strahlentherapie und der chirurgischen Behandlung gesprochen. Die Vorteile der intratumoralen Applikation, die Kohler anführt, wie Ungefährlichkeit, exakte Applikation, einfache Durchführung, Möglichkeit des genauen Studiums der Wirkung, angeblich geringe Rezidivneigung, gute Endresultate, verlieren an Bedeutung, wenn man die histologische Untersuchung als Maßstab der Wirkungen heranzieht. Hierbei ergeben sich selbst bei den hohen Konzentrationen, wie sie bei dieser Applikationsart erzielt werden, immer wieder Tumorreste. Erst bei höchsten Konzentrationen, bei denen regelmäßig ausgedehnte Schädigung auch gesunden Gewebes auftritt, sieht man negative histologische Befunde. Überraschend sind in diesem Zusammenhang Zahlen, die Schirren nennt. Bei intratumoraler Injektion mit 30% Trenimon in 1 ccm Lösung ist die Konzentration 10 000 mal höher als sie bei der Verabreichung von 200% i.v. im Tumor sein könnte. Dies sollte eindeutig zeigen, daß von einem wirklich cytostatischen Effekt nicht gesprochen werden kann. Wenn ein spezifischer Effekt vorläge, sollten bei den hohen Konzentrationen keine Tumorreste zu erwarten sein.

Pillat zeigt in Versuchen an Gesunden, daß die intrakutane Applikation von E 39 regelmäßig zu Gewebsreaktionen führt,

die sich bis zur Nekrose steigern. Hierbei werden vornehmlich die sich rasch teilenden Zellen des Stratum germinativum geschädigt. Die subkutane Injektion bei Gesunden verläuft reaktionslos. Walz sah bei einem unreifen Plattenepithelcarcinom der Portio im Stadium I völlige Nekrose, daneben bei einem ausgereiften Plattenepithelcarcinom lediglich gewisse Degenerationserscheinungen. Es kommt sowohl bei den sich rasch teilenden Zellen der Keimschicht, als auch bei den sich rasch teilenden Zellen eines Malignom zur Nekrose. Da es sich also nicht um einen spezifisch gegen die Tumorzelle gerichteten Effekt handelt, ebensowenig wie bei der Strahlentherapie, müssen die Begleitumstände der Infiltrationsbehandlung besonderes Gewicht bei der Bewertung dieser Art der Krebsbehandlung erlangen. Hornstein spricht von einem Behandlungsverlauf, der wesentlich länger und schmerzhafter als eine Röntgenbestrahlungsserie ist. Die Patienten klagten nach jeder Injektion tagelang über örtliche Schmerzen, wobei heftige Entzündungsreaktionen bestanden. Auch das kosmetische Resultat blieb erheblich hinter den Bestrahlungserfolgen zurück. Die gleichen Beobachtungen machte Schirren. Besonders betont wird die tage- und wochenanhaltende Schmerzbelästigung. Die Häufigkeit der Rezidive, die immer wieder nachgewiesenen Tumorreste, Schmerzhaftigkeit und Langwierigkeit sprechen gegen eine intratumorale Chemotherapie mit Aethylenimin. Man mag aber bedenken, daß die Strahlentherapie viele Jahrzehnte gebraucht hat, um in der Nahbestrahlung das vollkommenste und effektvollste Mittel in der Hautkrebstherapie zu finden. Die Erfahrungen, die auf anderen Gebieten mit der lokalen Chemotherapie gemacht wurden,

unterstreichen diese Beobachtungen.

In größerem Umfang wurden bei Portio- und Collumcarcinomen Versuche mit E 39 und Trenimon durchgeführt. Hierbei wurden Erfolge bei Fällen, die sich noch im Stadium I befanden, gesehen. Bei lokaler Applikation sah man klinische Heilungen bei oberflächlichen und insbesondere präinvasiven Carcinomen der Portio analog den oberflächlichen Basaliomen und Präkanzerosen der Haut. In einzelnen Fällen konnte die Heilung histologisch bestätigt werden, bei den meisten Fällen wurde nur von klinischer Heilung berichtet, wodurch die Beurteilung dieser Fälle außerordentlich problematisch wird. Die sich ergebende Unsicherheit führte in den meisten Fällen zur anschließenden Operation. Knaus dagegen glaubt, auf Grund der klinischen Heilung in fünf Fällen mit Carcinoma colli uteri im Stadium I, auf die klassische Therapie verzichten zu können. Bei den hohen Konzentrationen, die auf der ungeschützten Vaginalschleimhaut zu ausgedehnten Verätzungen führen, ist es berechtigt, den Effekt eher cytotoxisch als cytostatisch zu nennen. Fortgeschrittene Uterus- und Adnexitumoren werden mit der Intratumoralen Injektion von Trenimon nur unzureichend beeinflusst. Bei diesen relativ wenigen Fällen werden Veränderungen beschrieben, die von beginnender Einschmelzung bis Rückbildung reichen. Bei keinem Malignom, das über eine oberflächliche Erosion hinausging, konnte klinische Heilung erzielt werden. Als weiterer Erfolg wird in manchen Fällen subjektive Besserung verzeichnet. Angesichts dieser schlechten Ergebnisse erscheint es gewagt, sich bei den oberflächlichen Carcinomen des Collumbereichs allein auf cytostatisch wirkende Substanzen zu ver-

lassen.

Noch weniger ermutigend sind die Erfolge bei Blasencarcinomen. Die Fälle, an denen Versuche mit der Lokalanwendung von E 39 durchgeführt wurden, waren zum großen Teil inoperabel. Die bei jeder intratumoralen Injektion von Aethylenimino-chinonen auftretenden Nekrosen führten hier zu besonderen Komplikationen. Es wurden schwer stillbare Blutungen, hochgradige Entzündungszustände, Perforationen gesehen. Um diese Komplikationen hintanzuhalten, werden kleinere Einzeldosen empfohlen, wobei es aber auch bei dieser vorsichtigen Dosierung nach Abstoßung des nekrotischen Tumors noch zu einer Perforation kommen kann. In einzelnen derartigen Fällen kam es jedoch zu Gewichtszunahme, Besserung der Tenesmen und Stabilisierung des Tumorgeschehens. Von mehreren Autoren wird berichtet, daß sie im histologischen Präparat restliche Tumorzellen neben tumorzellfreien Bezirken sahen. Diese Erscheinungen finden ihre Erklärung in den höheren Konzentrationen, wie sie an den Stichkanälen vorliegen. Da örtlich begrenzte Wirkungen vorliegen, benützen manche Autoren Cytostatica lokal prä, intra- und postoperativ und erhoffen sich davon einen unterstützenden und prophylaktischen Effekt. Die Chance, bei der Operation ausgeschwemmte Tumorzellverbände mit Chemotherapeutica zu vernichten, sollte nicht verabsäumt werden. Als unterstützender Faktor bei der Strahlen- und chirurgischen Behandlung hat die lokale Anwendung von E 39 und Trenimon eine Berechtigung. Gewarnt wird vor der Injektion in bei der Operation zurückgelassene Tumorreste, da intraperitoneale Nekrosezonen für den geschädigten Organismus eine schwere toxische Belastung dar-

stellen.

Hervorgehoben werden müssen die guten Wirkungen der Aethylenimine bei Vorliegen von carcinomatösen Peritoneal- und Pleuraergüssen. Übereinstimmend werden Schmerzlinderung, Zurückgehen des carcinomatösen Ascites nach Abpunktion und Einbringen des Cytostaticums in die Bauch- und Pleurahöhle, deutliches Schwinden der Tumormassen gesehen; dabei kommt es allerdings nicht selten zu Allgemeinreaktionen.

Die gegenwärtige Situation der lokalen Krebsbekämpfung ist noch immer deprimierend. Alle erdenklichen Möglichkeiten werden beachtet, ohne jedoch größere Erfolge zu erzielen. Beseitigt werden können flache Basaliome und Präkanzerosen mit Colcemid- und 5-Fluoruracilsalbe, ebenso mit der intratumoralen Injektion von Aethyleniminochinonen. Man muß aber angesichts dieser Ergebnisse bedenken, daß bereits bessere Methoden in der Strahlen- und chirurgischen Behandlung bestehen. Bei allen anderen Erfolgen, wie Rückgang des Ascites, bessere Operationsergebnisse unter lokaler Applikation von E 39 und Trenimon handelt es sich um zeitweilige Besserungen, die auf einer unspezifischen Schädigung von malignen Zellen beruhen.

Die Hoffnungen, die man noch vor wenigen Jahren in die Lokalanwendung von Cytostatica setzte, haben sich nicht erfüllt und es ist fraglich, ob auf diesem Weg einmal Erfolge erzielt werden können. Solange die Cytostatica sowohl auf entartete als auch auf gesunde Zellen wirken, sind höchstens Teilerfolge möglich.

F. Zusammenfassung

Es wurde versucht, an Hand der zugänglichen Literatur einen Überblick über die Erfahrungen mit der Lokalanwendung cytostatisch wirkender Substanzen in den einzelnen klinischen Fachgebieten zu geben. Nach Skizzierung von Systematik und Wirkungsprinzip der Cytostatika wurden die klinischen Ergebnisse dargestellt. Die bisher bekannten Mittel eignen sich infolge ihrer Unspezifität nur bedingt zur Beseitigung flacher Basaliome und Präkanzerosen und als unterstützende Maßnahme bei den klassischen Methoden der Krebsbekämpfung.

G. LITERATURVERZEICHNIS

- Adair, F.E. and Bagg, H.J.: Experimental and Clinical Studies on the Treatment of Cancer by Dichlorethylsulphide (Mustard Gas). Ann. Surg. 93, 190 (1931)
- Agostini, A.: Considerazioni sull'effetto del colcemid negli epiteliomi cutanei, Arch.ital. Dermat. 27, 271 (1955)
- Albers, H.: Erfahrungen mit Trenimon beim gynäkologischen Karzinom. Geburtsh. und Frauenheilkunde 22, 1137-1138 (1962)
- Amoroso, E.C.: Colchicine and Tumour Growth. Nature 135, 266 (1935)
- Basset, A. et Montfort, J.: Essais de traitement local épithéliomas basocellulaires par un nouveau dérivé de la colchine (R261). Note préliminaire. Bull.Soc. franc. dermat. syph. 62, 53 (1955)
- Bauer, E.: Die Anwendung von Bayer E 39 in der Oto-Laryngologie. Eine klinische und histologische Studie. Krebsarzt 12, 129-150 (1957)
- Bauer, E.: Kritische Bemerkungen zur lokalen Anwendung von "Bayer E 39". Krebsarzt 13, 35 (1958)
- Belisario, J.C.: Modern Treatment of Skin Cancer. Aust.J. Derm. 6, 96-107 (1961)
- Belisario, J.C.: Verbesserung der kosmetischen Resultate bei der Behandlung von Hautkrebsen. Aesthet.Med.(Berlin) 9, 163-166 (1960)
- Belvederi, C. and Raiti, F.: Sulla terapia della leucoplachie vulvari con un alcaloide del Colchicum autumnale (colcemid crema). Riv. Ital.Ginec. 40, 83 (1957)
- Berres, H.H.: Die Behandlung einer Bowen-schen Erkrankung mit Colchicin. Cytostaticum 12669 A unter histologischer Kontrolle. Arch.Derm.Syph. (Berlin) 197, 479-483 (1954)
- Bibus, B.: Diskussionbem. Österr.Ges. f. Urologie. 3.4.1957 Wien. klin. Wschr. 69, 992 (1957) s.a. Zschr. f. Urologie 51, 125 (1958)
- Bierling, R.: Verh.d.dtsch.Ges. f. Path., 41. Tgg. (1957)

- Binazzi, M.: Erste Beobachtungen über die kombinierte Behandlung von Hautcarcinomen mit Röntgenstrahlen und Mitosegiften. *Minerva dermat.*, Torino 27, 8 (1952)
- Bock, H.E. und Gross, R.: Colchicinwirkungen und Granulocytopoese. Klinische und experimentelle Beobachtungen mit Substanz F aus *Colchicum autumnale*. *Klin. Wschr.* 31, 816 (1953). Ausführliche Darst. in: *Acta haemat.* 280 (1954)
- Bohnstedt, R.M.; Füller, H.; Kafka, J. und Schmidt, E.: Erfahrungen mit der Röntgen-Nah- und Weichstrahlbehandlung bei Krebsen der Haut und Lippen. *Strahlenth.* 105, 196 (1958)
- Brock, N.: Zur pharmakologischen Charakterisierung zyklischer N-Iost-Phosphamidester als Krebs-Chemotherapeutika. *Arzneimittel-Forsch. (Drug Research)* 8, 1 (1958)
- Brodersen, H.: Mitosegifte und ionisierende Strahlung. *Strahlenth.* 73, 196-254 (1943)
- Buttenberg, D. und Träger, F.: Die Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. *Med. Welt* 2093 - 2100 (1952)
- Cottini, G.B. et Randazzo, S.D.: Emploi de la démécolcine en dermatologie. Premier travail: Résultats cliniques. *Dermatologica* 110, 426 (1955)
- Cramer, H. und Brodersen, H.: Über die Beeinflussung menschlicher Tumoren durch Colchicinderivate. *Dtsch. med. Wschr.* 70, 494 (1944)
- Culp, O.S. and Kaplan, J.W.: Condylomata acuminata: 200 Cases treated with podophyllin. *Ann. Surg.* 120, 251 (1944)
- Culp, O.S.; Magid, M.A. and Kaplan, J.W.: Podophyllin treatment of condylomata acuminata. *J. Urol.* 51, 655 (1944)
- Dillaha, C.J.; Jansen, G.Th.; Honeycutt, W.M.; Bradford, A.C.: Selective Cytotoxic Effect of Topical 5-Fluorouracil. *A.M.A. Arch. of Dermat.* 88, 247-256 (1963)
- Dixon, W.E.: A manual of pharmacology. London, 1905.
zit. nach Ludford, R.J.
- Domagk, G.: Grundlagen und Probleme einer Chemotherapie des Krebses. *Krebsarzt* 12, 1-4 (1957)

- Domagk, G.: Histologische Veränderungen an experimentellen und menschlichen Tumoren nach Darreichung von Zytostatika. Dtsch. med. Wschr. 81, 801-806, 821-822 (1956)
- Domagk, G.: Die Entwicklung der Chemotherapie in den letzten 25 Jahren und Ausblick in die Zukunft. Münch. med. Wschr. 100, 16 (1958)
- Domagk, G.: Die Entwicklung der Chemotherapie der Infektionskrankheiten in den letzten 30 Jahren und die Zukunftsaussichten für eine Chemotherapie des Krebses. Wien. med. Wschr. 110, 131-134 (1960)
- Domagk, G.; Petersen, S. und Gauß, W.: Ein Beitrag zur experimentellen Chemotherapie der Geschwülste. Zschr. Krebsforsch. 59, 617 (1954)
- Domagk, G.; Jühling, J. und Pütter, J.: "Medizinische Grundlagenforschung II", hg. v. K.H. Bauer, Thieme-Verlag, Stuttgart, 553 (1959)
- Druckrey, H.: Chemotherapie des Krebses. Grundlagen und Möglichkeiten. Med. Klin. 56, 1421-1430 (1961)
- Dustin, A.P.: Bull. Acad. Med. Belg. 14, 487 (1934)
- Dustin, A.P.: Nouvelles applications des poisons caryoclasiques à la Pathologie expérimentale, à l'endocrinologie et à la cancérologie. Sang. 12, 677 (1938)
- Dustin, A.P.: A propos des applications des poisons caryoclasiques à l'étude des problèmes de pathologie expérimentale, de cancérologie et d'endocrinologie. Arch. exper. Zellforsch., Jena 22, 395 (1938)
- Edlen, A.: Lokalbehandlung leukämischer Infiltrate mit Bayer E 39. Svenska Läk.-Tidn. 59, 261-263 (1962)
- Eichler, P.: Die Verwendung von Colchicin in der Therapie oberflächlicher Carcinome. Dtsch. Gesundh.-Wes. 2, 351 (1947)
- Epstein, E.J.: Podophyllin therapy in acanthosis nigricans. J. invest. Derm. 17, 7 (1951)
- Espildora-Luque, C.: Die Chemotherapie der malignen Lidgeschwulst. Ther. Ber. 31, 103 (1959)
- Ferrari, A.V.: Sull'azione della colchicina e della podofillina per via locale e su cute in condizioni normali et patologiche. II Dermosifilogr. 25, 479-496 (1951)

- Ferrari, A.V.: Colchicine et podophylline en dermatovenerologie. Soc. franc. Derm. Syph. 63, 331 (1951)
- Fischer, E.: Die Lokalbehandlung oberflächlicher Karzinome und Präkanzerosen der Haut mit zytostatischen Salben. Dermatologica 112, 426 (1956)
- Fischer, H.: Zur Chemotherapie der Hautkarzinome. Die Medizinische 262-267 (1958)
- Franz, G.: Zytostatische Chemotherapie von Malignomen aus gynäkologischer Sicht. Med. Welt 1445-1451 (1963)
- Garb, J.: Superficial epitheliomas, Treated with Podophyllin. Arch. Dermat. Syph. 60, 806 (1949)
- Gardini, G.F. e Rizzente, S.: La nostra esperienza clinica con un alcaloide del colchicum autumnale. Tumori (Milano) 40, 625 (1954)
- Gauß, W.: Chem. Ber. 91, 2216 (1958)
- Gauß, W. und Petersen, S.: Angew. Chem. 69, 252 (1957)
- Graciansky, P. de et Grupper, Ch.: Traitment des épithéliomas cutanés par la podophylline. Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 58, 393 (1951)
- Graciansky, P. de et Grupper, Ch.: Bull Soc. franc. dermat. syph. 62, 54 (1955)
- Gross, R.: Strahlentherapie SB 48,55 (1961)
- Günther: Die cytostatische Therapie. H. N. O. (Berlin) 10, 339 (1962)
- Hall, F.: Treatment of senile keratoses with podophyllin. Arch. Derm. Syph. 62, 362 (1950)
- Harbers, E., Chanduri, U.K. und Heidelberger, C.: J. Biol. Chem. 234, 1255 (1959)
- Haserick, J.R., Richardson, J.H. and Grant, D.J.: Remission of lesions in mycosis fungoides following topical application of nitrogen mustard. A case report. Cleveland Clin. Quart. 26, 144 (1959)
- Hawlich, H.: Diskussionsbem. Österr. Ges. F. Urologie. 3.4.1957. Wien. klin. Wschr. 69, 991; (1957) s.a. Zschr. f. Urologie 51, 124 (1958)
- Heidelberger, C., Leibman, K.G., Harbers, E. und Bhargava, P.: Cancer Res. 17, 399 (1957)
- Heilmeyer, L.: Therapie mit cytostatischen Stoffen. Acta Haematol. 2, 25-42 (1949)

- Heep, W.: Colchicinsalbe in der Behandlung oberflächlicher Carcinome. Dtsch. med. Wschr. 74, 971 (1949)
- Heinrich, P.: Ausgedehnter Tumor des Oberlids. Wien.klin. Wschr. Heft 74, 16 (1962)
- Heppner, F.: Über die lokale und allgemeine Anwendung von Zytostatika bei malignen Gliomen. Acta Neurochirurgica Suppl. VI, 1959
- Heppner, F., Diemath, H.E. und Jenker, F.L.: Über die lokale Anwendung von zytostatischen Substanzen im Gehirn. Wien. med. Wschr. 111, 725-726 (1961)
- Hirsch, H.: Über die Wirkungsweise von Colchicin durch gleichzeitige Anwendung von Bulbocapnin bei der Behandlung von Hautkrebsen. Derm. Wschr. 123, 389 (1951)
- Holzer, H.: Zschr. Krebsforsch. 64, 113-121 (1961)
- Holzer, H., Glogner, P. und Sedlmayr, G.: Bioch. Z. 330, 59 (1958)
- Holzer, H., Sedlmayr, G. und Kemnitz, A.: Biochem. Z. 328, 163 (1956)
- Holzner, H.: Pathologisch-anatomische Befund bei mit E 39 behandelten Fällen von Leukosen und malignen Geschülsten. Zschr. Krebsforsch. 62, 38 - 62 (1957)
- Holzner, H.: Histologische Befunde bei mit " Bayer E 39 " behandelten malignen Geschwülsten. Krebsarzt 1, 30 (1958)
- Hornstein, O.: Zytostatische Behandlung maligner Tumoren der Haut. Therapie-woche 13, 201-205 (1963)
- Husslein, H.: Die Nachbehandlung des Genitalkarzinoms. Prakt. Arzt, Wien 16, 381-393 (1962)
- Jakobj: Arch. exp. Path. u. Pharmak. 27, 129 (1890)
- Jühling, L.: Verh.d.dtsch.Ges.f.Path. 38. Tgg. 349 (1954)
- Junghans, E., Waitz, R., Jarner, K. u. Petersen, H.: Intraarterielle Dauerinfusion mit Trenimon zur Chemotherapie des fortgeschrittenen Kollum- und Vaginalkarzinoms. Aerzt. Forsch. 17, 375-382 (1963)
- Kantner, A.: Lokale Behandlung maligner Hauttumoren mit der zytostatischen Salbe E 39. Derm. Wschr. 143, 113 - 115 (1961)
- Kaplan, J.W.: Condylomata acuminata. Med. Surg. J., New Orleans 94, 338 (1942)

- Karrer, K. und Boeckl, O.: Zur Wirkung des 2,3,5 - Tris-äthyleniminobenzochinon - (1,4) auf Impftumoren. Arzneimittelforsch. (Drug Res.) 13, 605-607 (1963)
- Kern, A.B. and Fanger, H.: Podophyllin in the treatment of cutaneous carcinoma. A.M.A. Arch. of Dermatol. 62, 526 (1950)
- Kern, A.B. und Fanger, H.: Behandlung von Hautkarzinomen mit Podophyllin. Dermat. Wschr. 779 (1951)
- Kersting G.: Cytostatische Effekte in der Glioblastomkultur. 10. Tagung d. Dtsch. Ges. f. Neurochirurgie am 15.7.1958 in Zürich
- Kiesling, F.X.: Zur Chemotherapie des Ovarialkarzinoms. Krebsarzt 16, 101-115 (1961)
- King, L.S. and Sullivan, M.: Effects of podophyllin and of colchicin on normal skin, on condyloma acuminatum and on verruca vulgaris: Pathologic observations. Arch. Path. 43, 374 (1947)
- King, L.S. and Sullivan, M.: The similarity of Podophyllin and Colchicin Effects and the Use of These Drugs in the Treatment of Condylomata Acuminata. Science 104, 244 (1946)
- King, L.S. and Sullivan, M.: Science 104, 433 (1947)
- Klein, E., Helm, F., Milgrom, H., Stoll, H.J., and Traenkle, H.: Keratoacanthoma: Local Effect of 5-Fluoro-Uracil. Skin 1, 153-156 (1962)
- Knaus, H.H.: Bemerkenswerter Erfolg der Chemotherapie eines metastasierenden Malignoms der Bauchhöhle. Med. Klinik 56, 392-393 (1961)
- Knaus, H.H.: Am Beginn einer neuen Epoche der Behandlung des Carcinoma colli uteri. Wien. klin. Wschr. 73, 561-565 (1961)
- Kohler, J.: Chemotherapie mit Zytostatika in der Dermatologie. Strahlenth. SB 48, 99 (1961)
- Kohler, J.: Zytostatische Therapie in der Dermatologie. Krebsarzt 16, 246-248 (1961)
- Kratsch, E.: Chemotherapeutische Probleme maligner Tumoren. Kolloquium 6.5.60 hg. v. F. Meythaler, Stuttgart 1960
- Larsson, L.G.: Podophyllin treatment of skin carcinomas. Acta dermatovenereol. 32, 56-73 (1952)

- Larsson, L.G.: Basal-cell carcinoma of the skin treated by local podophyllin application. *Acta radiol.* 34, 449 (1951)
- Lettré, H.: Cytostatische Substanzen und ihre Wirkung. *Krebsarzt* 8, 318 - 320 (1953)
- Lits, F.J.: Recherches sur les réactions et lésions cellulaires provoquées par la Colchicine. *Arch. internat. de méd. expér.* 11, 811 (1936)
- Loebell, H.: Zur Chemotherapie der Kopf- und Halstumoren. *Med. Klinik* 52, 820-822 (1957)
- Lücke, K.: Eine modifizierte lokale Anwendung von Trenimon bei malignen Tumoren im Bereich des Hals-Nasen-Rachenraumes. *Zschr. Laryng. Rhinol. Otologie* 304-306 (1963)
- Ludford, R.J.: The action of toxic substances upon the division of normal and malignant cells in vitro and in vivo. *Arch.f.exper.Zellforsch.* 18, 411 (1936)
- Ludford, R.J.: *Surgery* 7, 696 (1940)
- Ludford, R.J.: *J. Nat. Cancer Inst.* 6, 89 (1945)
- Madison, J.F. and Haserick, J.R.: Topically Applied Mechlorethamine on 12 Dermatoses. *A.M.A. Arch. Derm.* 86, 663-667 (1952)
- Marx, J. und Willomitzer, H.: Zur Chemotherapie des Lidkarzinoms mit "Bayer E 39". *Klin. Monbl. f. Augenheilk.* 133, 535-543 (1958)
- Maxwell, Th.B. and Lamb, J.H.: Unusual reaction to application of podophyllum resin. *Arch. of Derm. Syph.* 70, 510 (1954)
- Miesiewicz, L.: Klinische Erfahrungen mit Trenimon in der Behandlung präkanzeröser und kanzeröser Zustände. *Ginekologia Polska* 34, Nr. 2, 245 (1963)
- Musin, N.V.: Treatment of Carcinoma of the Skin with Omain Ointment. *Res. Inst. Oncol. and Radio., Firenze: Vop. Onkol.* 6, 93 (1960)
- Narrood, S.A., Langan, T.A.jr., Kaplan, O. und Goldin, A.: *Nature* 183, 1674 (1959)
- Nelson, L.M.: Effect of locally injected colchicine on cutaneous carcinomas. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* 63, 440 (1951) und 67, 488 (1953)
- Nicolov, N.: Die Behandlung der Haut- und Lidkarzinome mit Podophyllin. *Krebsarzt* 8, 334-339 (1953)

- Jobel, J.: Erfahrungen bei der zytostatischen Behandlung mit Tris-Äthylenimino-Benzochinon (Trenimon). Zbl. Gynäk. 84, 1749-1754 (1962)
- Kurse, D.S.: Effects of Antimetabolites on Epidermal Structures. Archives of Dermatology 87, 258 (1963)
- Krebrecht, P.: Probleme der Chemotherapie am Beispiel des Zytostatikums 5-Fluoruracil und der Leukosen. Strahlenth. SB 48, 65 (1961)
- Kersten, W.: Grundsätzliche Betrachtungen zur zytostatischen Chemotherapie und -prophylaxe mit Äthyleniminobenzo-chinonen. Berl. Medizin 10, 84-93 (1959)
- Kohlke, M.: Intrametastatische Injektion von Cytostatika unter laparoskopischer Kontrolle. Chemotherapie 4, 56-61 (1962)
- Lepernice: Sicilia Med. 1, 265 (1899)
- Leschke, M.: Mykosis fungoides. Derm. Wschr. 145, 19 (1962)
- Petersen, S., Gauß, W. und Uroschat, E.: Angew. Chem. 67, 217 (1955)
- Pillat, A.: Die ersten vier mit dem Zytostatikum E 39 behandelten Epitheliome der Lider. Ophthalmol. Ges. Wien. Sitz.v.11.3.1957
- Pillat, A.: Aussprache zum Vortrag E. Reimer: Klinische Erfahrungen mit E 39. Sitz. der Ges.d. Ärzte in Wien v.14.12.56. Wien.klin.Wschr. 1, 18 (1957)
- Pillat, A.: Zytostatikum E 39 bei malignen Lidgeschwülsten. Sitz. d. Med. Ges. Münsterl. Westf. 28.11.1957. Ther. Ber. 29, 264 (1957)
- Pillat, A.: Zur Analyse der Wirkung des Zytostatikums Bayer E 39 bei der örtlichen Behandlung maligner Tumoren. Münch. med. Wschr. 100, 849-851 (1958)
- Pillat, A.: Örtliche Chemotherapie der Karzinome am äußeren Auge durch Bayer E 39. Monatsh. Ärztl. Fortbild. 9.Jhrg. Nummer 5 Mai 1959
- Pillat, A.: Das Verhalten maligner Geschwülste der Lider und der Bindehaut auf die intratumorale Anwendung des Mitosegiftes Bayer E 39. Monatsh. Ärztl. Fortbild. 10, 247 (1960)
- Pirwitz, J.: Der heutige Stand der Chemotherapie neoplastischer Erkrankungen beim Menschen. Klin. Wschr. 440-448 (1957)

- Pütter, J.: Verh.d.dtsch. Ges.f. Path. 41.Tgg, 374 (1957)
- Pütter, J.: Arzneim. Forsch. (Drug Research) 10 (1960)
- Pütter, J.: Unsere heutigen Kenntnisse über die Wirkungsweise cytostatischer Substanzen. Ther. Ber. 32, 255 (1960)
- Ritter, L. und Bedacht, R.: Ärztl. Forschg. 12, 266-272 (1958)
- Ritter, L.: Tris-Erfahrungen bei metastasierenden Tumoren
Überblick von insgesamt 74 Patienten mit Trenimon
(3231) behandelt, eingeteilt nach Organen. Chemoth.
Probl. maligner Tumoren. Koll. 6.5.1960 S. 150-165,
Nr. 3 hg. F. Meythaler, Stuttgart 1960
- Rothauge, C.F.: Cytostatica bei Nieren-, Blasen- und Hoden-
tumoren. Urologe 1, 117-120 (1962)
- Rudloff, J. et Masselin, M.: Action remarquable de la
colchicine "in situ" sur un épithélioma cutané. Bull.
Soc. franc. Derm. Syph. 61, 100 (1954)
- Rummelhardt, S.: Über die Lokalbehandlung des Blasenkarzinoms
mit E 39. Zschr. Urol. 50, 531 (1957)
- Rutman, R.J., Cantarow, A. und Paschkis, K.E.: Cancer Res.
14, 119 (1954)
- Sachse, H.: Behandlungsversuche mit der intratumoralen In-
jektion von E 39 (Bayer) bei dem Blasenkarzinom.
Zschr.Urol.55, 331-336 (1962)
- Santavý, F. und Reichstein, T.: Isolierung neuer Stoffe aus
dem Samen der Herbstzeitlose, Colchicum autumnale L.
Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate.
12. Mitteilung. Helv. chim. Acta 33, 1606 (1950)
- Santoianni, G.: Rilievi clinici sull trattamento degli
epiteliomi cutanei con Colcemid pomata. Dermatologica
(Napoli) 7, 201 (1956)
- Schär, B.; Loustalot, P. und Gross, F.: Demecolcin
(Substanz F), ein neues, aus colchicum autumnale
isoliertes Alkaloid mit starker antimitotischer
Wirkung. Klin. Wschr. 32, 49 (1954)
- Schirren, C.G.: Diskussionsbemerkung zu Fischer, E.: Die
Lokalbehandlung oberflächlicher Karzinome und Prä-
kanzerosen der Haut mit zytostatischen Salben. Dermato-
logica (Basel) 112, 434 (1956)

- Chirren, C.G.: Zur Anwendung cytostatischer Substanzen in der Dermatologie.
- Schönbauer: Sitz. der Ges. d. Ärzte am 14.12.1956. Wien. Med. Wochenschr. 107, 174 (1957)
- Schönfeld, J.H.: Colchicinbehandlung der Erythroplasie. Derm. Wschr. 124, 837 (1951)
- Schramchenko, O.S.: Early Results of Treatment of Carcinoma of Skin with Omain Ointment. Rostov-on-Don Res. Inst. Roentgen. Radiol. and Oncol., Ministry of Health, R.S.F.S.R., Sevetsd. Med., 24, 123 (1960)
- Schulz-Fincke: Behandlung von Carcinomrezidiven mit dem Bayerpräparat "Trenimon" (4 Fälle). 126.Tgg. Mittelrh. Ges. Geburtsh.Gynäk, Homburg/Saar 22.4.1961. Geburtsh. und Frauenheilk. 22, 84 (1962)
- Shannon, J. and Sagher, F.: Podophyllin treatment in various Skin diseases. Dermatologica 111, 319 (1955)
- Siebeck, R.: Zur Indikation der Chemotherapie von Lidkarzinomen. Med.Mschr. 16, 743-744 (1962)
- Sievers, H.G. und Marzoli, J.P.: Ergebnisse der cytostatischen Behandlung von Blasen-Carcinomen. Med. Klinik 54, 367 (1959)
- Sims, C.F. and Pensky, N.: Effects of podophyllum on basal-cell epitheliomas. Arch. Derm. Syph. 64, 142 (1951)
- Smith and Garret: Resin of podophyllum in the treatment of cancerous and precancerous conditions of skin. Arch. Derm. Syph. 61, 946 (1950)
- Spechter, H.-J.: Die Chemotherapie mit Zytostatika in der Gynäkologie. Strahlentherapie SB 48, 86-92 (1961)
- Steigleder, G.K.: Histologische und histochemische Veränderungen von Karzinomgewebe nach Anwendung von E 39. Derm. Wschr.¹³⁶ 1174 (1957)
- Sullivan, M.: Podophyllotoxin. Arch. Derm. Syph. 60, 1 (1949)
- Sullivan, M.: Treatment of cutaneous Carcinoma with Podophyllin. Preliminary Note. Bull. Johns Hopkins Hosp. 85, 200-203 (1949)
- Sullivan, M.; Zell, L. and McCulloch, jr., H.: Failure of podophyllin in the treatment of cutaneous carcinoma. 90, 368-371 (1952)

- Sullivan, M. and King, L.S.: Effects of Resin of Podophyllum on Normal Skin, Condylomata Acuminata and Verrucae Vulgares. Arch. Derm. Syph. 56, 30 (1947)
- Sullivan, M. and Blanchard, K.: Podophyllotoxin. Bull. Johns Hopkins Hosp. 81, 65-67 (1947)
- Sullivan, B.J. and Wechsler, H.J.: The cytologic effects of Podophyllin. Science 105, 433 (1947)
- Tarr, N.: Intraarterial infusion of tumours with 5-Fluorouracil. Cancer Chemother. Rep. 16, 517-518 (1962)
- Tarr, N., Sensenbrenner, L.L., Fletcher, R. and Griffing, J.: Intraarterial Infusion of Malignancies with 5-Fluorouracil. Cancer Chemother. Rep. 14, 23-37 (1961)
- Tello, E.E. and Ferraris, L.V.: Desacetylmethyl-Colchicine in the Treatment of Skin Epitheliomas. Pren.Méd. Argent. 42, 418 (1956)
- Tello, E.E. and Ferraris, V.L.: Le traitement des épithéliomes de l'hydroarsenicisme chronique régional endémique par la démécolcine. Dermatologica 112, 230 (1956)
- Thorne, N.A.: Rodent Ulcer Successfully Treated with Local Injektions and Ointment containing Colcemid. Brit. J. Derm. 70, 183 (1958)
- Van Scott, E.J., Shaw, R.K., Crounse, R.G., and Condit, P.T.: Effects of Methotrexate on Basal-Cell Carcinomas. A.M.A. Archives of Dermat. 82, 762-771 (1960)
- Viehöver, A. und Mack, H.: Biochemistry of May Apple Root (Podophyllum peltatum) J. Am. Pharm.A. 27, 632 (1938)
- Vineyard, W.R. and Mitchell, D.E.: Local Therapy of Mycosis Fungoides with cytotoxic Agents. A case report. A.M.A. Arch. Derm. 84, 928 (1961)
- Walz, W.: Histologische Veränderungen bei Plattenepithelkarzinomen der Portio nach lokaler Behandlung mit "Bayer E 39". Ther. Ber. 31, 99 (1959)
- Warburg, O.: Über den Stoffwechsel der Tumoren. Springer-Verlag, Berlin (1926)
- Warburg, O.: Über die fakultative Anaerobiose der Krebszellen und ihre Anwendung auf die Chemotherapie. Münch.med.Wschr. 103, 2504-2506 (1961)
- Weghaupt, K.: Die Anwendung von "Bayer E 39" in der gynäkologischen Krebsbehandlung. Krebsarzt 16, 130-133 (1961)

- Wermel, E.M. und Kramorenko, I.T.: Omaintherapie der Haut-cancerosen. Arch. Geschwulstforsch. 12, 325 (1958)
- Wiedemann, G.: Erfahrungen mit der externen Colchicinbehandlung in der Dermatologie. Arch. klin. exp. Derm. 206, 686 (1957)
- Wiedemann, G.: Über die externe Anwendung von Colchicin in der Dermatologie. Derm. Wschr. 129, 233 (1954)
- Wiedemann, G.: Die Behandlung der spitzen Kondylome mit Colchicin. Derm. Wschr. 136, 1105 (1957)
- Wolf, C.: Infiltrating ulcerating basal-cell epithelioma treated with podophyllin. Arch. Derm. 64, 245 (1951)
- Wolf, H.J. und Gerlich, N.: Die klinische Anwendung von Äthyleniminochinonen bei Tumorkranken. Dtsch. med. Wschr. 81, 806-811 (1956)
- Wurm, K.: Die Behandlung von Condylomata acuminata mit Podophyllin in Polyglycol. Dermat. Wschr. 121, 178 (1950)
- Wyss-Chodat, F.: Nouvelle méthode de traitement des épithéliomas. La Podophyllinothérapie (Peltacure). Schweiz. med. Wschr. 1182 (1948)
- Wyss-Chodat, F.: A propos de podophylline. Dermatologica 97, 1 (1948)
- Wyss-Chodat, F.: Dermatologica 100, 216 (1950)
- Wyss-Chodat, F.: Schweiz. med. Wochenschrift 80, 647 (1950)

NACHTRAG ZUM SCHRIFTTUM

- Adelberger, L.: M.-Kurse ärztl. Fortbild. 10, 378 (1960)
- Hillemanns, H.G.: Zur Chemotherapie des weiblichen Genitalcarcinoms. Zbl. Gynäk. 80, 181 (1958)
- Hillemanns, H.G. und Wagner, D.: Über Versuche der lokalen Behandlung des sogenannten Oberflächencarcinoms am Collum uteri zur Prüfung der chemotherapeutischen Wirkung auf die atypische Plattenepithelzelle. Arch. Gynäk. 192, 277-292 (1960)
- Linke, A. und Freudenberger, B.: Chemotherapeutische Probleme maligner Tumoren, 3. Folge 1960
- Meyer-Rohn, J.: Cytostatika. Handb. d. Haut- u. Geschlechtskrankheiten von Jadassohn, J. 5/I, Bandteil B, 1318-1372

Für Anregung und Unterstützung bei
der Abfassung dieser Arbeit bin ich
Herrn Prof. Dr. C.G. Schirren
zu großem Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Landwirtschaftsassessors Heinrich Höfer, der 1943 in Stalingrad gefallen ist, und dessen Ehefrau Gertrud Höfer, geb. Rothenbach wurde ich am 22. März 1938 in Ansbach geboren.

Von 1944 bis 1948 besuchte ich die Volksschulen in Eyb bei Ansbach und Sachsen bei Ansbach, von 1948 bis 1957 das Humanistische Gymnasium in Ansbach. Reifeprüfung im Juli 1957.

Studium der Zahnheilkunde vom W.-S. 1957/58 bis zur Zahnärztlichen Vorprüfung im S.-S. 1960 an der Universität in München, im W.-S. 1960/61 und S.-S. 1961 an der Freien Universität in Berlin, vom W.-S. 1961/62 bis zur Zahnärztlichen Prüfung im W.-S. 1962/63 wieder in München. Approbation im November 1963.

